

Université de Montréal

**Les enjeux de la translation des technologies : le cas des tests
de pharmacogénétique au Québec**

par
Anick Dubois

Faculté de Pharmacie

Thèse présentée à la Faculté de Pharmacie
en vue de l'obtention du grade de Philosophiae Doctor (Ph. D.)
en Sciences Pharmaceutiques
option : Médicaments et Santé des populations

Mai, 2009

© Anick Dubois, 2009

Université de Montréal
Faculté des études supérieures et post-doctorales

Cette thèse intitulée :

**Les enjeux de la translation des technologies : le cas des tests
de pharmacogénomique au Québec**

présentée par :

Anick Dubois

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Claudine Laurier, président-rapporteur

Johanne Collin, directrice de recherche

Hubert Doucet, codirecteur

Éric Racine, membre du jury

Agnes V. Klein, examinateur externe

Yves Théorêt, représentant du doyen

RÉSUMÉ

Problématique : L'arrivée des tests de pharmacogénétique a été annoncée dans les médias et la littérature scientifique telle une révolution, un tournant vers la médecine personnalisée. En réalité, cette révolution se fait toujours attendre. Plusieurs barrières législatives, scientifiques, professionnelles et éthiques sont décrites dans la littérature comme étant la cause du délai de la translation des tests de pharmacogénétique, du laboratoire vers la clinique. Cet optimisme quant à l'arrivée de la pharmacogénétique et ces barrières existent-elles au Québec? Quel est le contexte de translation des tests de pharmacogénétique au Québec? Actuellement, il n'existe aucune donnée sur ces questions. Il est pourtant essentiel de les évaluer. Alors que les attentes et les pressions pour l'intégration rapide de technologies génétiques sont de plus en plus élevées sur le système de santé québécois, l'absence de planification et de mécanisme de translation de ces technologies font craindre une translation et une utilisation inadéquates.

Objectifs : Un premier objectif est d'éclairer et d'enrichir sur les conditions d'utilisation et de translation ainsi que sur les enjeux associés aux tests de pharmacogénétique dans le contexte québécois. Un deuxième objectif est de cerner ce qui est véhiculé sur la PGt dans différentes sources, dont les médias. Il ne s'agit pas d'évaluer si la pharmacogénétique devrait être intégrée dans la clinique, mais de mettre en perspective les espoirs véhiculés et la réalité du terrain. Ceci afin d'orienter la réflexion quant au développement de mécanismes de translation efficaces et de politiques associées.

Méthodologie : L'analyse des discours de plusieurs sources documentaires (n=167) du Québec et du Canada (1990-2005) et d'entrevues avec des experts québécois (n=19) a été effectuée. Quatre thèmes ont été analysés : 1) le positionnement et les perceptions envers la pharmacogénétique; 2) les avantages et les risques liés à son utilisation; 3) les rôles et les tensions entre professionnels; 4) les barrières et les solutions de translation.

Résultats : L'analyse des représentations véhiculées sur la pharmacogénétique dans les sources documentaires se cristallise autour de deux pôles. Les représentations

optimistes qui révèlent une fascination envers la médecine personnalisée, créant des attentes (« Génohype ») en regard de l'arrivée de la pharmacogénétique dans la clinique. Les représentations pessimistes qui révèlent un scepticisme (« Génomythe ») envers l'arrivée de la pharmacogénétique et qui semblent imprégnés par l'historique des représentations médiatiques négatives de la génétique. Quant à l'analyse des entretiens, celle-ci a permis de mettre en lumière le contexte actuel du terrain d'accueil. En effet, selon les experts interviewés, ce contexte comporte des déficiences législatives et un dysfonctionnement organisationnel qui font en sorte que l'utilisation des tests de pharmacogénétique est limitée, fragmentée et non standardisée. S'ajoute à ceci, le manque de données probantes et de dialogue entre des acteurs mal ou peu informés, la résistance et la crainte de certains professionnels.

Discussion : Plusieurs changements dans la réglementation des systèmes d'innovation ainsi que dans le contexte d'accueil seront nécessaires pour rendre accessibles les tests de pharmacogénétique dans la pratique clinique courante. Des mécanismes facilitateurs de la translation des technologies et des facteurs clés de réussite sont proposés. Enfin, quelques initiatives phares sont suggérées.

Conclusion : Des efforts au niveau international, national, provincial et local sont indispensables afin de résoudre les nombreux obstacles de la translation des tests de pharmacogénétique au Québec et ainsi planifier l'avenir le plus efficacement et sûrement possible.

Mots clés : Pharmacogénétique, translation, barrières, pratique clinique, contexte québécois, représentations sociales, médias, optimisme génétique, gouvernance, transfert de connaissances.

ABSTRACT

Problematic: The advent of pharmacogenetic testing was heralded in the media and in scientific literature as a revolution and the dawn of a new era of personalized medicine. This revolution has yet to arrive. The literature describes several legislative, scientific, professional and ethical barriers that are causing a delay in the translation of pharmacogenetic testing into clinical practice. In Quebec, is there optimism about pharmacogenetics and do these barriers exist? And in what context is the integration of pharmacogenetic testing taking place? At present, these questions remain unanswered. Yet they are of critical importance. While there are growing expectations and pressure on the Quebec health system to rapidly incorporate genetic technology, the lack of planning and of mechanisms for the translation of this technology may jeopardize its adequate transfer and use.

Objectives: The first objective was to gain clearer and fuller insight and understanding into the conditions of use and translation of pharmacogenetic testing in Quebec and its related issues. The second was to identify the message being conveyed about pharmacogenetics in various sources, including the media. The issue at hand was not whether pharmacogenetics should or should not be integrated into clinical practice, but rather to put into perspective the hopes being set forth regarding pharmacogenetics and the realistic nature of the enterprise. The purpose of the exercise was to provide a framework for thinking about the development of efficient translation mechanisms and the policies associated with it.

Methodology: Discourse analyses of several documentary sources (n=167) in Quebec and Canada (1990-2005) and interviews with Quebec experts (n=19) were conducted. Four themes were explored: 1) the positioning and perception of pharmacogenetics; 2) the advantages and risks associated with its use; 3) the roles of various professionals and the tensions that exist among them; 4) the barriers and solutions to translation.

Results: Analysis of the representations of pharmacogenetics in the documentary sources revealed a divide between two distinct poles. On the one hand, the optimistic representations showed a fascination with personalized medicine, creating expectations ("Genohype") regarding the introduction of pharmacogenetics to the

clinical setting. On the other hand, the highly sceptical pessimistic representations (“Genomyth”) of pharmacogenetics seemed to be permeated by the history of negative media representations of genetics. Furthermore, analyses of the interviews shed light on the current social, political and clinical context. In fact, according to the experts interviewed, this context is characterized by legislative shortcomings and a dysfunctional organizational structure, which have led to a limited, fragmented and non-standardized use of pharmacogenetic testing. Added to this is a lack of clinical data, an absence of communication among various ill-informed or uninformed players and both resistance and fear among certain professionals.

Discussion: Many regulatory changes to the innovation system and current context are needed to ensure access to pharmacogenetic testing in the present clinical setting. Mechanisms to facilitate the translation of technology and the key factors needed for success are also described. Finally, several flagship initiatives are suggested.

Conclusion: International, national, provincial and local efforts are required to overcome the various barriers to the translation of pharmacogenetic testing into clinical practice in Quebec and thus plan the future in the safest, most efficient manner possible.

Keywords: Pharmacogenetics, translation, barriers, clinical practice, Quebec context, social representations, media, genetics optimism, governance, knowledge transfer.

TABLE DES MATIÈRES

Résumé.....	iii
Abstract.....	v
Remerciements.....	xviii
Introduction.....	1
 Chapitre 1 – Problématique, recension des écrits et cadre conceptuel	6
1.1 La pharmacogénétique (PGt) : une définition.....	8
1.2 Applications des tests de PGt.....	21
1.2.1 Amélioration de la sécurité et de l'efficacité des médicaments.....	22
1.2.2 Codéveloppement de médicaments et de tests de PGt	27
1.2.3 Sauvetage de médicaments	29
1.2.4 Surveillance post-commercialisation.....	31
1.3 Le contexte québécois.....	32
1.4 Les barrières de translation des tests de PGt	35
1.4.1 Les barrières reliées à la 1 ^{re} étape de translation : l'entrée des tests de PGt dans le système de santé	37
1.4.2 Les barrières reliées à la 2 ^e étape de translation : l'adoption et la diffusion des tests de PGt dans les milieux professionnels et la population	512
1.4.3 Les questions éthiques reliées à l'information génétique	63
1.5 L'importance des médias, des représentations et du contexte local dans la translation.....	72
1.6 Cadre conceptuel	75
1.6.1 Les représentations sociales, la génétisation et les médias	76
1.6.2 La contextualisation par l'ETS	81
 Chapitre 2 – Méthodologie.....	87
2.1 Les étapes de la démarche de recherche	87
2.1.1 Stratégie d'échantillonnage et collecte de données issues de sources documentaires (quatre corpus).....	87
2.1.2 Stratégie d'échantillonnage et collecte de données issues des entretiens en profondeur avec des informateurs clés.....	96
2.2 Rationalité et limites de la thèse et de la méthodologie	100

Chapitre 3 – Résultats	103
3.1 Les représentations véhiculées sur la PGt et ses enjeux dans les différentes sources analysées.....	104
3.1.1 Représentations optimistes.....	105
3.1.2 Représentations pessimistes	110
3.1.3 Représentations pondérées.....	113
3.1.4 Dichotomie entre l'optimisme / pessimisme des discours « populaires » et la pondération des discours « experts »	120
3.2 Les barrières, les solutions et les enjeux associés à l'utilisation et à la translation des tests de PGt au Québec, selon les informateurs clés interviewés.....	122
3.2.1 Première étape de translation : les barrières, les solutions et les enjeux reliés à l'entrée des tests de PGt dans le système de santé..	124
3.2.2 Deuxième étape de translation : les barrières, les solutions et les enjeux reliés à l'adoption et à la diffusion des tests de PGt dans les milieux professionnels et la population	135
3.2.3 Barrières, solutions et enjeux reliés au processus global de translation des technologies	148
3.2.4 Synthèse des barrières, des solutions et des enjeux associés à l'utilisation et à la translation des tests de PGt dans le système de santé québécois.....	157
Chapitre 4 – Discussion.....	162
4.1 Développement de politiques	163
4.1.1 Mécanismes facilitateurs de la translation des technologies génétiques / génomiques (dont la PGt)	164
4.1.2 Facteurs clés de réussite de la translation	195
4.2 Initiatives phares de translation des tests de PGt dans le système de santé québécois	200
4.2.1 Favoriser l'essor de la médecine préventive et personnalisée ainsi que de l'UOM par le biais de tests génétiques et de PGt	200
4.2.2 Mettre en place l'évaluation externe, la centralisation, la standardisation et le remboursement des tests génétiques et de PGt.....	205
4.2.3 Déployer des programmes de financement public-privé en collaboration internationale afin de permettre le déroulement d'études cliniques larges et prospectives	209

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I	Pourcentages de non-répondeurs pour quelques domaines thérapeutiques	9
Tableau II	Pourcentages des phénotypes pour trois CYPs450.....	11
Tableau III	Principaux biomarqueurs, phénotypes et réponses associés à la prise d'un médicament	17
Tableau IV	Les médicaments ciblés les plus connus et prescrits.....	20
Tableau V	Distinction entre les faux positifs et les faux négatifs d'un test de PGt.....	40
Tableau VI	Biomarqueurs de PGt pouvant révéler des informations secondaires.....	65
Tableau VII	Résumé des applications, des barrières et des questions éthiques liées aux tests de PGt et exposées dans la littérature	72
Tableau VIII	Questions clés d'identification des implications socio-politiques de Lehoux & Blume (2000).....	84
Tableau IX	Synthèse des mots clés utilisés pour la collecte des données dans les sources documentaires (quatre corpus).....	89
Tableau X	Critères d'inclusion et d'exclusion des données collectées dans les sources documentaires.....	91
Tableau XI	Caractéristiques des quatre corpus de sources documentaires à l'étude.....	92
Tableau XII	Grille de codage finale (grille 3) utilisée pour le codage des sources documentaires.....	95
Tableau XIII	Expertise des informateurs clés interviewés.....	97

Tableau XIV	Diverses représentations optimistes de la PGt dans les quatre corpus des sources documentaires.....	108
Tableau XV	Principales expressions qui illustrent les représentations optimistes de la PGt dans les discours des sources documentaires	109
Tableau XVI	Principales expressions qui illustrent les représentations pessimistes de la PGt dans les discours des sources documentaires.....	113
Tableau XVII	Enjeux éthiques les plus observés dans les sources documentaires.....	117
Tableau XVIII	Domaines de PGt prometteurs en pratique clinique selon les informateurs clés interviewés.....	119
Tableau XIX	Classification des risques des (IVD) par les agences de réglementation des États-Unis, du Canada et de l'Europe.....	127
Tableau XX	Résumé des barrières, des solutions et des enjeux reliés à la 1 ^{ère} étape de translation selon les informateurs clés interviewés.....	134
Tableau XXI	Résumé des barrières, des solutions et des enjeux reliés à la 2 ^e étape de translation selon les informateurs clés interviewés.....	147
Tableau XXII	Résumé des barrières, des solutions et des enjeux reliés au processus global de translation selon les informateurs clés interviewés.....	151
Tableau XXIII	Lignes directrices publiées sur la PGt (É.U., Europe, Canada, Japon).....	153
Tableau XXIV	Résumé des barrières et des solutions soulevées dans les discours des informateurs clés du Québec.....	158
Tableau XXV	Synthèse des études abordant le thème : représentations et constructions sociales de la PGt.....	liii
Tableau XXVI	Synthèse des études abordant le thème : réglementation de la PGt...	liv

Tableau XXVII	Synthèse des études abordant le thème : enjeux de la PGt.....	lvi
Tableau XXVIII	Résultats de l'échantillon de la presse populaire et des magazines (corpus 1) selon l'année de publication.....	lx
Tableau XXIX	Résultats de l'échantillon de la presse populaire et des magazines selon les sources francophones et anglophones.....	lxi
Tableau XXX	Différentes sources sélectionnées pour la collecte de données des journaux professionnels du Québec (corpus 2).....	lxiii
Tableau XXXI	Différentes sources sélectionnées pour la collecte de données des journaux professionnels du Canada (corpus 2).....	lxiv
Tableau XXXII	Résultats de l'échantillon des journaux professionnels classés selon l'année de publication et le type de document.....	lxiv
Tableau XXXIII	Résultats de l'échantillon des journaux professionnels classés selon les sources et le type de document.....	lxv
Tableau XXXIV	Résultats de l'échantillon des documents gouvernementaux et paragouvernementaux (corpus 3) classés selon l'année de publication.....	lxvi
Tableau XXXV	Résultats de l'échantillon des documents gouvernementaux et paragouvernementaux québécois classés selon les institutions.....	lxvi
Tableau XXXVI	Résultats de l'échantillon des documents gouvernementaux et paragouvernementaux canadiens classés selon les institutions.....	lxvii
Tableau XXXVII	Résultats de l'échantillon des journaux scientifiques internationaux (textes d'opinions) (corpus 4) classés selon l'année de publication.....	lxviii

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Schématisation d'un polymorphisme (SNP).....	10
Figure 2	Schématisation d'un génotype corrélé à un phénotype, sa résultante physiologique et l'ajustement de l'ordonnance associé.....	13
Figure 3	Survol de l'historique du développement de la PGt	15
Figure 4	Schématisation des deux étapes du continuum de translation (stade 2) d'une technologie du laboratoire vers la clinique.....	36
Figure 5	Résumé de l'évaluation des <i>tests maisons</i> et commercialisés.....	41
Figure 6	Éléments en interaction tout au long des deux étapes de translation.....	74
Figure 7	Cadre d'ETS d'évaluation des implications socio-politiques de technologie de la santé de Lehoux et Blume (2000).....	83
Figure 8	Résumé des sources de données analysées.....	99
Figure 9	Pourcentages des discours codés selon les représentations optimistes de la PGt dans les différentes sources documentaires (corpus 1 à 4).....	106
Figure 10	Diverses représentations optimistes de la PGt dans le corpus de la presse populaire et des magazines (corpus 1).....	107
Figure 11	Pourcentages des discours codés selon les représentations pessimistes de la PGt dans les différentes sources documentaires (corpus 1 à 4).....	111
Figure 12	Pourcentages des discours codés selon les représentations pondérées de la PGt dans les différentes sources documentaires (corpus 1 à 4).....	114

Figure 13	Schématisation de la dichotomie des discours « populaires » et « experts ».....	122
Figure 14	Espaces décisionnels de l'ETS.....	124
Figure 15	Restructuration interne de la FDA pour la PGt / PGx.....	156
Figure 16	Principaux enjeux liés à l'utilisation et à la translation des tests de PGt dans le système de santé québécois (informateurs clés).....	160
Figure 17	Synthèse des mécanismes facilitateurs et des facteurs clés de réussite de la translation des technologies.....	199
Figure 18	Schématisation des éléments exposés dans la discussion.....	217
Figure 19	Squelette de l'ADN.....	Ivii
Figure 20	Fonctions générales de l'ADN.....	Ivii
Figure 21	L'AmpliChipCYP450 de Roche Molecular Diagnostics.....	Iviii

LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

ADHD : Attention-deficit/hyperactivity disorder

ADN : Acide désoxyribonucléique

AETMIS : Agence d'évaluation des technologies

AIIC : Association des infirmières et des infirmiers du Canada

APhC : Association des pharmaciens du Canada

AQ : Assurance qualité

BMS : Bristol-Myers Squibb

CAC : Conseil des académies canadiennes

CAI : Commission d'accès à l'information du Québec

CAP : College of American Pathologist

CCGHR : Coalition canadienne pour la recherche en santé mondiale

CDRH : Center for Devices and Radiological Health

CE-IVD : Conformité européenne des tests In Vitro Diagnostic

CÉRSS : Comité d'éthique de la recherche des sciences de la santé de l'Université de Montréal

CHU : Centres hospitaliers universitaires

CIHI : Institut canadien d'information sur la santé

CLIA : Clinical Laboratory Improvement Amendments

CMS : Center for Medicare and Medicaid Services

CPOE : Computerized Physician Order Entry

CQDM : Consortium québécois sur la découverte du médicament

CRC : Chaires de recherche du Canada

CRSNG : Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada

CSBE : Commissaire à la santé et au bien être

CTSA : Consortium Translational Science Award

CYPs450 : Cytochromes P450

DSÉ : Dossiers de santé électroniques

Dx : Diagnostic

EGFR-TK : Epidermic Growth Factor Receptor -Tyrosine Kinase/ Récepteur du facteur de croissance épidermique-Tyrosine Kinase

EMA : Agence européenne des médicaments

EMRs : Electronic Medical Records

EPPOSI: European Platform for Patient's Organisation, Science and Industry

ESHG : European Society of Human Genetics
ESRC : Economic and Social Research Council
ETS : Évaluation des technologies
É.U. : États-Unis
FCI : Fondation canadienne pour l'innovation
FCRSS : Fondation canadienne de la recherche sur les services de santé
FDA : Food and Drug Administration
FRSQ : Fonds de la recherche en santé du Québec
GINA : Genetic Information Non-Discrimination Act
GREB : Groupe en recherche bioéthique de l'Université de Montréal
HIPAA : Health Insurance Portability and Accountability Act
HUGO : Human Genome Organisation
IDE : Investigational Device Exemption
IND : Investigational New Drug
INSPQ : Institut national de santé publique du Québec
IPRG : Interdisciplinary PGx Revision Groups
IRSC : Instituts de recherche en santé du Canada
ITF : Innovation Task Force
IVD : In Vitro Diagnostic
IVDMIA : In Vitro Diagnostic Multivariate Index Assays
JRC-IPTS : Joint Research Center-Institute for Prospective Technological Studies
MDEIE : Ministère du Développement économique, de l'Innovation et de l'Exportation
MDT : Maladie à développement tardif
ME : Métabolisateur extensible
ML : Métabolisateur lent (ou PM : Pauvre métabolisateur)
MSSS : Ministère de la Santé et des Services sociaux
MU : Métabolisateur ultra-rapide
NAT : N-AcetylTransférase 2
NCE : New Chemical Entities
NDA : New Drug Application
NDE : New Drug Evaluation
NHGRI : National Human Genome Institute
NHS : National Health Service
NICE : National Institute for Clinical Excellence
NIH : National Institutes of Health

OCDE (OECD) : Organisation de coopération et de développement économiques

OCP : Office of Combination Products

OGM : Organisme génétiquement modifié

OIVD : Office of In Vitro Diagnostic

OMS : Organisation mondiale de la Santé

OSBL : Organismes subventionnaires privés à but non lucratif

PCAST : President's Council of Advisors on Science and Technology

PCR : Polymerase Chain Reaction

PES ou PEST : Public Engagement in Science ou Public Engagement in Science and Technology

PGH : Projet du génome humain

PGt : Pharmacogénétique

PGx : Pharmacogénomique

PGWP : PharmacoGenomics Working Party

PMA : Pre-Market Approval

PMN : Pre-Market Notification

PUS : Public Understanding of Science

PWC : PriceWaterhouseCooper

R-D : Recherche et développement

RMGA : Réseau de médecine génétique appliquée

RUIS : Réseau universitaire intégré en santé

Rx&D : Association nationale des compagnies de recherche pharmaceutique du Canada

SACGHS : Secretary Advisory Committee on Genetic Health and Society

SAEC : Serious Adverse Events Consortium

SCOT : Social Construction of Technology

SNPs : Single Nucleotide Polymorphisms

TPMT : Thiopurine S-Méthyle transférase

UGT : UDP-Glucuronique transférase

UK : United Kingdom

UOM : Utilisation optimale du médicament

US : United States

VGDS : Voluntary Genomics Data Submission

REMERCIEMENTS

Je tiens particulièrement à remercier ma directrice de recherche, Johanne Collin, de m'avoir supportée financièrement pendant trois années de mon doctorat et de m'avoir donné la possibilité de faire partie d'un groupe de recherche multidisciplinaire actif, le MÉOS, afin de me familiariser avec divers concepts de sociologie, d'anthropologie, etc. Je remercie également mon codirecteur, Hubert Doucet, pour ces bons mots et sa sagesse, ainsi que pour m'avoir donné la possibilité de faire partie d'un comité au Conseil du médicament.

Je remercie également Génome Québec, mon employeur depuis bientôt trois ans pour son appui et sa patience même si la rédaction de ma thèse s'est prolongée plus que prévu. De même, je remercie mes collègues des affaires scientifiques (Anne-Marie, Catalina, Christina, Denis, Stéphanie) qui ne m'ont pas tenu rigueur de mon horaire particulier et qui, chaque semaine, m'encourageaient et me demandaient avec intérêt si j'avais « terminé mon doctorat ce week-end ». Je remercie mes précieuses réviseuses, qui m'ont donné leur temps et leur patience. Alors, un gros merci à Emmanuelle qui m'a aidée à structurer le texte, à Hélène qui a édité le texte et enfin à Louise qui a peaufiné la révision et la finition du document.

J'adresse aussi mes profonds remerciements à tous les experts qui ont accepté de participer aux entrevues en profondeur. Sans leur participation, cette thèse n'aurait pas vu le jour. Ces remerciements s'étendent à tous les autres intervenants qui m'ont aidée « intellectuellement ». Enfin, je remercie ma chère maman qui a toujours su être là pour moi, particulièrement lorsque j'avais besoin de ses bons mots et de ses câlins si réconfortants. Ses encouragements et ses propos pleins de fierté, ainsi que ceux de Philip, m'ont aidée à aller au bout de ce projet. Un clin d'œil à Gérard qui, bien qu'il ne soit plus là, a su me transmettre le courage nécessaire pour mener à bien ce projet, malgré les nombreuses embûches rencontrées, je sais qu'il serait fier. Finalement, les derniers mais non les moindres, je remercie mes amis qui ont su me divertir (lorsque je leur permettais) et m'offrir encouragements et écoute.

INTRODUCTION

De la découverte de l'ADN (Watson et Crick, 1953)¹ au projet de décryptage du génome humain (PGH, 1990-2001)², la génétique n'a cessé de croître en popularité et de susciter de nombreux espoirs quant à la résolution de certains maux des sociétés contemporaines (Sérusclat 1999). Les annonces effectuées dans les médias tout au long du PGH sur les découvertes de gènes impliqués dans certaines maladies ainsi que sur l'arrivée de nouvelles applications génétiques médicales³ ont contribué à alimenter ces espoirs (Hall 2003). C'est notamment le cas de la pharmacogénétique (PGt), qui a ainsi été présentée dans ces discours comme la thérapeutique du futur. Celle-ci véhicule en effet des promesses telles que celle de transformer la médecine de « masse » (« *one size fits all* ») actuelle en une médecine plus personnalisée (Beitelshees 2006, Mancinelli 2000, Melzer 2003, PWC 2005). En effet, grâce aux tests de PGt qui permettent le génotypage⁴ des variabilités génétiques individuelles responsables de la réponse au médicament, il est possible de recommander le meilleur choix de traitement pour un individu (Hopkins 2006, Roses 2000b, Wolf 2000). Les tests de PGt sont également présentés comme des outils prédictifs et préventifs puisque les effets indésirables et les non-réponses reliés à une altération du métabolisme⁵ des médicaments peuvent être détectés *a priori* et évités par une ordonnance adéquate (Holtzman 2000). En ce sens, la PGt représente l'espoir d'une médecine personnalisée, prédictive et préventive (Collins 2006, Snyderman 2006).

¹ James Watson et Francis Crick ont découvert la structure de la double hélice de l'ADN au laboratoire Cavendish de l'Université de Cambridge (Royaume-Uni). Ils reçurent le prix Nobel de physiologie et de médecine le 31 octobre 1962. Pour la découverte et l'histoire de l'ADN, voir : <http://www.nature.com/nature/dna50/watsoncrick.pdf>; consulté le 6 février 2008.

Voir aussi : 1) Watson JD. (2001). *The Double Helix: A Personal Account of the Discovery of the Structure of DNA*. Tauschstone Edition. É.U. 256p; et 2) Clayton J. and Dennis C. (eds). (2003). *50 years of DNA*. Nature Publishing Group. Palgrave Macmillan (1^{re} édition). 120p.

² Le projet de décryptage du génome humain (PGH) a été entrepris en 1990 et s'est terminé, selon les auteurs, en 2001 (publication de la séquence brute) ou en 2004 (publication de la séquence complète) pour un coût de trois milliards de dollars US. La mission du PGH était d'établir le séquençage (détermination de l'ordre linéaire) complet de l'ADN du génome humain (23 paires de chromosomes et environ 20 000 à 30 000 gènes). Ce projet est le résultat d'une coopération scientifique internationale. Le *National Institute of Health* (NIH, États-Unis) a piloté le projet avec James Watson (découvreur de la structure de l'ADN) comme premier directeur, alors que HUGO (*Human Genome Organisation*, Royaume-Uni) a coordonné les efforts mondiaux. Voir : http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/home.shtml; consulté le 6 février 2009.

³ p.ex. tests génétiques, pharmacogénétique, pharmacogénomique, thérapie génique, clonage thérapeutique.

⁴ Le génotypage consiste en la détermination de l'identité d'une variation génétique à une position spécifique sur le génome pour un individu ou un groupe d'individus donné. Pour plus de détails, voir : Rapley R., Harbron S. (eds.) (2004, June 25). *Molecular Analysis and Genome Discovery*. John Wiley & Sons Ltd. 388p.

⁵ Le métabolisme consiste en la détoxification du médicament (majoritairement dans le foie et les poumons) par diverses enzymes dont les CYP450s qui préparent le médicament pour être éliminé par les reins (transformation du médicament en métabolites et en produits hydrosolubles; les enzymes de phase I (CYP450s) font des réactions d'oxydation, alors que les enzymes de phase II, des réactions de conjugaison). Le métabolisme est donc une étape très importante de disposition du médicament hors du sang et du corps (Goodman and Gilman's 2001).

La PGt n'évoque pas seulement l'espoir, elle suscite aussi certaines craintes, notamment dans les discours associés à l'utilisation de l'information génétique. Elle génère aussi plusieurs questionnements et déceptions. Son arrivée dans la pratique clinique a été annoncée à la fin du PGH; depuis, elle se fait attendre et le délai devient de plus en plus important. Ce délai serait dû à l'existence de nombreuses lacunes ou incertitudes législatives, scientifiques, professionnelles et éthiques, décrites en termes de « barrières⁶ » dans la littérature scientifique internationale, quant à sa translation⁷ du laboratoire vers la clinique⁸. Cette translation se produit en deux étapes : 1) l'entrée dans le système de santé par les mécanismes d'évaluation, de réglementation et d'allocation des ressources; et 2) l'adoption et la diffusion de la technologie dans les milieux professionnels et la population. Les barrières de translation décrites dans la littérature internationale existent-elles au Québec? Cette question n'a jamais été vérifiée.

Pourtant, d'imposantes initiatives de recherche génomique ont vu le jour depuis les années 2000 au Québec, dont certaines en PGt : par exemple, le Centre de pharmacogénomique de Montréal (2006)⁹ et le Centre d'excellence en médecine personnalisée (CepMEd) (2008)¹⁰ (Phillips 2008). Des tests de PGt découleront inévitablement de ces initiatives. De plus, d'importantes pressions s'exercent sur les systèmes de santé en faveur de l'intégration rapide des technologies génétiques médicales (Blancquaert 2001). Toutefois, peu de ressources sont mises au profit de la translation de ces technologies vers la clinique (Blancquaert 2001, Hudson 2009). L'absence de planification et de mécanismes de translation limite la capacité des systèmes de santé du Canada à gérer l'implantation et la diffusion des technologies

⁶ Barrière : le terme « barrière » est utilisé dans cette thèse pour englober les obstacles, les incertitudes, les oppositions, les difficultés, les résistances, les lacunes, les questions non résolues, qui font en sorte que la technologie n'est pas en mesure d'être transférée dans la pratique clinique. Ces barrières peuvent donc signifier que la technologie elle-même ou encore que le terrain d'accueil n'est pas prêt. Il est donc important de noter que ces barrières peuvent être nécessaires. En effet, une barrière peut permettre de signaler s'il y a un problème ou une complexité dont il faut tenir compte et permet d'évaluer le contexte et de préparer la technologie et/ou le terrain adéquatement. Tel que mentionné, il ne s'agit pas d'évaluer si la technologie devrait être intégrée mais dans quel contexte elle l'est.

⁷ Les termes synonymes intégration ou implantation ou mise en application sont aussi utilisés dans la littérature. Dans cette thèse, le terme translation sera utilisé.

⁸ Il faut noter que d'autres barrières existent au niveau du développement et de la commercialisation des tests de PGt ou de leur utilisation dans les essais cliniques. Toutefois, cette thèse ne traite pas de ces barrières comme leur analyse comporterait une thèse en soi. Cette thèse se concentre exclusivement sur les barrières reliées à la translation et l'utilisation des tests de PGt dans la pratique clinique.

⁹ Pour le Centre de pharmacogénomique Génome-Québec et Institut de cardiologie de Montréal, voir : <http://www.icm-mhi.org/fr/centre-pharmacogenomique.html>; consulté le 7 février 2009.

¹⁰ Pour le CepMEd, voir : http://www.nce.gc.ca/cecrs/cepmed_f.htm et <http://www.newswire.ca/en/releases/archive/February2008/14/c2532.html>; consultés le 7 février 2009.

génétiques (APOGÉE-Net¹¹ 2007, Kaufert 2000, Molecular Oncology Task Force 2008, MSSS 2005). Il est pourtant indispensable que l'accès aux innovations soit planifié efficacement afin d'assurer le bien-être et la sécurité des populations (Hudson 2009). En conséquence, il existe une pressante nécessité de renforcer l'aide à la décision au niveau de la planification et du développement de mécanismes de translation efficaces des technologies génétiques (APOGÉE-Net 2007). Pour ce faire, il est essentiel de cerner les conditions actuelles d'utilisation et de translation des technologies génétiques dans le système de santé québécois afin d'identifier les barrières de translation. L'identification des barrières permet de mieux comprendre les problèmes actuels et les actions à mettre de l'avant pour une planification adéquate de translation (Graham 2007, Larkin 2007). Il est aussi important de mettre en perspective ces barrières et les espoirs véhiculés dans les médias. En effet, les médias, de par les attentes et les représentations (perceptions) qu'ils véhiculent sur une technologie, peuvent influencer l'opinion, les prises de décisions (réglementation / utilisation / translation) et les attitudes (acceptabilité) des différents acteurs impliqués (décideurs, législateurs, producteurs, distributeurs et utilisateurs de la technologie).

Dans un tel contexte, cette thèse prend tout son sens et son importance. Elle a ainsi comme objectif principal d'éclairer et d'enrichir les connaissances sur les conditions d'utilisation et de translation des tests de PGt ainsi que sur les enjeux qui y sont associés. Un autre objectif est de cerner ce qui est véhiculé sur la PGt dans diverses sources, dont les médias. Il s'agit de mettre en perspective les espoirs véhiculés et la réalité du terrain, et non d'évaluer si les tests de PGt¹² devraient être intégrés dans la clinique. Et ce, même si la prémisse de la majorité des auteurs qui soulèvent les barrières dans la littérature, est que la PGt devrait être intégrée pour ses bénéfices attendus. Enfin, cette thèse vise à orienter la réflexion sur le développement de mécanismes de translation efficaces et de politiques associées.

¹¹ APOGÉE-Net est un réseau en appui aux politiques en génétique. Il réunit des partenaires des milieux académiques (Université McGill, Université de Montréal, Université Laval) et clinique, d'organismes ayant une fonction de conseil et d'aide à la décision (AETMIS, INSPQ, CSBE) ainsi que des instances gouvernementales (Québec, Île du Prince-Édouard, Nouvelle-Écosse, Terre-Neuve et Nouveau-Brunswick). APOGÉE-Net a été fusionné à CanGèneTest, un consortium canadien de recherche sur les services génétiques de laboratoire (<http://www.cangenetest.org/>), en décembre 2008 (subvention d'équipe émergente IRSC de 5 ans) pour former un réseau de recherche et de connaissances. Ce réseau aura pour objectifs de diriger le transfert des innovations génétiques utilisables et rentables vers le système de santé et de supporter le développement de politiques de santé. Voir : <http://decision.chaire.fmed.ulaval.ca/index.php?id=68>; consulté le 4 février 2009.

¹² La PGt a été choisie comme étude de cas quant à la translation des technologies génétiques étant donné que celle-ci est considérée la plus prometteuse des applications médicales issues du PGH (en termes thérapeutique et commercial) (Haga 2008, OCDE 2009, Roses 2002).

Celle-ci s'articulera autour des chapitres suivants :

Le premier chapitre se découpe en deux parties majeures : la problématique (recension des écrits) et le cadre conceptuel. La problématique expose ce qu'est la PGt, quelles sont ses applications actuelles dans la clinique et présente le contexte de la PGt au Québec. Elle détaille par la suite les barrières (lacunes ou incertitudes) législatives, scientifiques et professionnelles reliées à la translation des tests de PGt et décrites dans la littérature. Ces barrières sont exposées pour les deux étapes de translation suivantes : 1) l'entrée des tests de PGt dans le système de santé par les mécanismes de réglementations, d'évaluation et d'allocation des ressources; et 2) l'adoption et la diffusion des tests dans les milieux professionnels et la population. Enfin, certains auteurs considèrent la lenteur de résolution des questionnements éthiques reliés à l'information génétique comme des barrières de translation : ces questionnements seront également présentés pour les deux étapes de translation. Ces éléments de problématique ont suscité deux questions de recherche : quelles sont les attentes et les représentations véhiculées sur la PGt au Québec?; quelles sont les conditions d'utilisation et de translation ainsi que les enjeux associés aux tests de PGt au Québec?

La deuxième partie de ce chapitre, le cadre conceptuel, expose comment les concepts utilisés ont rendu possible la réponse aux questions de recherche. En premier lieu, les représentations sociales et la génétisation seront présentées. Sous l'angle de la sociologie de la santé, ces deux notions permettent de mieux cerner ce qui est véhiculé sur la PGt au Québec, notamment dans les médias, et les attitudes qui y sont associées. En deuxième lieu, le cadre d'évaluation des implications socio-politiques de Lehoux et Blume (2000) sera décrit. Cet outil conceptuel permet l'évaluation du contexte en tenant compte des multiples dimensions et éléments en interaction lors des deux étapes de translation.

La méthodologie fait l'objet du deuxième chapitre. Cette thèse se fonde sur une analyse qualitative (analyse du contenu) des discours dispensés dans la société québécoise sur la PGt et provenant de diverses sources telles que des documents (presse populaire et magazines du Québec, journaux professionnels du Québec et du Canada, documents gouvernementaux et paragouvernementaux du Québec et du

Canada, textes d'opinions de journaux scientifiques internationaux) et des entretiens en profondeur avec des informateurs clés du domaine de la PGt au Québec. La diversité des sources sélectionnées permet d'accéder à une multiplicité de logiques et d'attitudes en regard de l'utilisation, de la translation et des enjeux associés aux tests de PGt dans la pratique clinique.

Le chapitre trois expose les résultats de la thèse en deux parties. La première partie énonce les représentations véhiculées sur la PGt dans les différentes sources analysées. La deuxième partie expose les nombreuses barrières, solutions et enjeux associés à la translation de la PGt dans le contexte québécois tels que décrits par les informateurs clés interviewés. Pour cette deuxième partie, la seule source d'analyse utilisée a été les entretiens avec les informateurs clés, notamment car les sources documentaires véhiculent peu ou pas d'informations sur la réelle utilisation, les barrières et les enjeux des tests de PGt dans la pratique clinique.

La discussion au chapitre quatre met en perspective l'ensemble des résultats par rapport à la littérature. Une réflexion approfondie quant à des mécanismes facilitateurs, des facteurs clés de réussite et des initiatives de translation découle de cette confrontation.

En conclusion, un retour sur les différents éléments exposés sera effectué et certaines perspectives seront proposées. En somme, des efforts au niveau international, national, provincial et local seront indispensables pour résoudre les nombreux obstacles de translation des tests de PGt.

CHAPITRE 1

PROBLÉMATIQUE, RECENSION DES ÉCRITS ET CADRE CONCEPTUEL

"The market for molecular diagnostic tests is predicted to grow at extraordinary rates over the next 10 years, fueled by pharmacogenetics and the elusive dream of personalized medicine. The challenge is managing the expectations of the medical community and the public at large that have already been set by speculation, promises, and the repeated exposure to headlines about genetic discoveries. Personalized medicine is a paradigm that exists more in conceptual terms than in reality, with only a few marketed drug-test companion products and not very many actual clinical practices set up to personalize medicine in the way that supporters have intended." (Lesko 2007)

Le délai de la translation de la PGt vers la clinique suscite diverses inquiétudes dans la littérature internationale quant à l'avancement vers une médecine personnalisée (Gurwitz 2006, Hall 2003, Hopkins 2006, Nebert 2003, 2004, 2008, Tucker 2004). Selon les prédictions et les promesses effectuées tout au long du PGH (1990-2001), la PGt devrait déjà être une application courante dans la pratique clinique. En effet, tel qu'annoncée dans la littérature scientifique et les médias, les tests de PGt devaient complètement bouleverser la pratique clinique, cinq ou dix ans après la fin du PGH, créant de fortes attentes envers cette application (Gurwitz 2006, 2009, Lesko 2007, Nebert 2003, 2004, PWC 2005, Tucker 2004). Selon la dernière prédiction de la *Royal Society* (2005) au Royaume-Uni, l'arrivée de la PGt dans la pratique se réalisera plutôt d'ici quinze ou vingt ans. Pour les experts de plusieurs disciplines ayant participé à une étude de la Commission européenne (Zika 2006)¹³, l'impact serait visible dans vingt ou vingt-cinq ans, sauf pour le domaine de l'oncologie où la PGt devrait être un standard de pratique d'ici trois à cinq ans. Des experts de différents domaines (décideurs, chercheurs, économistes, éthiciens, pharmaciens) interviewés dans une étude de Melzer (2003)¹⁴ au Royaume-Uni estimaient que la translation de la PGt serait imminente mais graduelle et que son impact serait visible d'ici quinze ans pour

¹³ L'étude a été réalisée par le *Joint Research Center – Institute of prospective technological studies* (JRC-IPTS). La méthodologie consiste en un amalgame d'analyses de documents, de sondages en lignes et par courriels, ainsi que d'entretiens avec des experts de plusieurs disciplines de quatre pays européens (Allemagne, Royaume-Uni, Irlande et Pays-Bas) (Zika 2006).

¹⁴ Entretiens et *focus groups* (questionnaire semi-structuré) avec des représentants européens et américains de gouvernements, d'agences de santé publique et de l'industrie pharmaceutique et biotechnologique. Des chercheurs-cliniciens, des pharmaciens, des patients, des économistes, des généticiens, des éthiciens et des bioinformaticiens ont aussi été interviewés. Les perceptions des experts ont été recueillies afin de cerner le futur de la PGt et de dégager les connaissances et la régulation nécessaires à une utilisation adéquate de la PGt dans un délai raisonnable. Outre la régulation (évaluation des *tests maisons* et commercialisés, vente directe par Internet), les barrières et les besoins de la mise en application de la PGt et le développement commercial de la PGt (R&D et propriété intellectuelle, confidentialité et consentement dans les essais clinique) étaient abordés (Melzer 2003).

15 % des patients. Garrison (2009), Nebert (2003, 2004) et Williams-Jones (2003) estiment également que la PGt s'intégrera dans la pratique clinique, non de façon révolutionnaire, mais progressivement.

Selon divers auteurs et organismes (Deverka 2008, Goldstein 2003, Gurwitz 2009, Jai 2004, Melzer 2003, Meyer 2004, Nebert 2003, 2004, 2008, Nuffield Council on Bioethics 2003, OECD 2009, SACGHS 2008, Shastry 2006, The Royal Society 2005), de nombreuses barrières législatives, scientifiques et professionnelles ralentissent la translation¹⁵ de la PGt. La lenteur de résolution de certains questionnements éthiques (vie privée, confidentialité, discrimination) reliés à l'utilisation de l'information génétique, constituerait également une barrière à la translation de la PGt. (Breckenridge 2004, Buchanan 2002, Mahlknecht 2005, Mancinelli 2000, Nuffield Council of Bioethics 2003, Shastry 2006, Van Delden 2004). Ces différentes barrières¹⁶ seront passées en revue, telles qu'elles sont décrites dans la littérature internationale. Auparavant, il est essentiel d'expliquer ce qu'est la PGt et de présenter ses diverses applications dans la clinique. Les tests de PGt peuvent avoir plusieurs applications, notamment l'amélioration de la sécurité et de l'efficacité des médicaments, le sauvetage de médicaments ainsi que la surveillance post-commercialisation de médicaments. Il est important de définir ces applications afin de saisir les possibilités des tests de PGt et de comprendre l'origine des barrières de translation, des représentations et des attentes entourant la PGt. Un survol du contexte québécois de la PGt sera aussi effectué afin de broser le portrait global du domaine au Québec.

Cette synthèse des écrits permettra de définir les questions de recherche. Enfin, les outils conceptuels qui permettront de répondre à ces questions de recherche seront par la suite exposés dans le cadre conceptuel.

¹⁵ Rappel : les termes synonymes intégration ou implantation ou mise en application sont aussi utilisés. Dans cette thèse, le terme translation sera utilisé et se définit par les deux étapes suivantes : 1) l'entrée dans le système de santé; 2) l'adoption et la diffusion dans les milieux professionnels et la population.

¹⁶ Rappel : le terme « barrière » est utilisé dans cette thèse pour englober les obstacles, les incertitudes, les oppositions, les difficultés, les résistances, les lacunes et les questions non résolues qui font en sorte que la technologie n'est pas en mesure d'être transférée dans la pratique clinique. Ces barrières peuvent donc signifier que la technologie elle-même ou encore que le terrain d'accueil n'est pas prêt. Il est donc important de noter que ces barrières peuvent être nécessaires. En effet, une barrière peut permettre de signaler s'il y a un problème ou une complexité dont il faut tenir compte, d'évaluer le contexte et de préparer la technologie et/ou le terrain adéquatement.

1.1 LA PHARMACOGÉNÉTIQUE (PGt) : UNE DÉFINITION

La pharmacogénétique (PGt) est une discipline permettant l'étude des variabilités individuelles des gènes responsables de la réponse aux médicaments (Bhathena 2008, Sadee 1999, 2005, Wolf 2000, Wortman 2001). Bien que le génome humain soit majoritairement identique chez tous les individus, un certain pourcentage¹⁷ de la séquence d'ADN diffère d'un individu à l'autre (www.hapmap.org)¹⁸. Cette différence ou variabilité, définit en partie la réponse de chaque individu face à la maladie et aux médicaments (Sadée 2005). Au niveau de la réponse aux médicaments, les non-réponses, mais également les effets indésirables, seraient dus, dans environ 50 % des cas¹⁹, à des variations génétiques (TriMark 2007). Ces variations génétiques fluctuent selon des groupes ethniques (Zhou 2008).

Actuellement, de 20 à 70 % des sujets traités ne réagissent pas favorablement aux médicaments, soit qu'ils s'avèrent inefficaces ou qu'ils provoquent diverses réactions indésirables (Ingelman-Sundberg 2001a et b, 2004, Pirmohamed 2001, Spear 2001, Wilkinson 2005). Par exemple, les médicaments pour les maladies communes telles que le diabète, la dépression et l'asthme, sont inefficaces pour environ 40 % des patients, alors qu'environ 75 % des patients sont réfractaires aux traitements anticancéreux (Spear 2001). Le Tableau I (p.9) expose les pourcentages de non-répondeurs, c'est-à-dire de patients chez qui un médicament est inefficace, pour quelques domaines thérapeutiques.

¹⁷ Ce pourcentage est difficile à identifier et à confirmer comme il diffère selon les sources (de 0,1 % à 1 %). D'autant qu'aujourd'hui, le génotypage du génome complet d'un individu est possible (en anglais : *personal genome*). Le premier à avoir séquencé son génome entier a été J. Craig Venter (sommité de la génomique, créateur du J. Craig Venter Institute) en 2007; voir : <http://huref.jcvi.org/>. Suite à cette première, J. Craig Venter a estimé que le pourcentage des variations du génome entre deux individus serait cinq fois supérieur (0,5 %) à ce qui avait été estimé (0,1 %) (Mason 2007)

¹⁸ Voir le site du projet HapMap (www.hapmap.org) ou du PGH :

http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/faq/snps.shtml#snps; consultés le 4 février 2009.

¹⁹ Ce pourcentage varie également selon les sources, par exemple pour Evans (2004), la génétique peut compter pour 20 à 95 %, et pour Jai (2004), pour 85 %.

Tableau I
 Pourcentages de non-répondeurs
 pour quelques domaines thérapeutiques

Domaines thérapeutiques	% non-répondeurs
Alzheimer	70 %
Analgésiques (Cox-2)	20 %
Asthme	40 %
Cancer	75 %
Dépression (ISRS)	~40 %
Diabète	~40 %
Ostéoporose	~50 %
Schizophrénie	40 %
VIH	~50 %

Source : Spear²⁰ 2001.

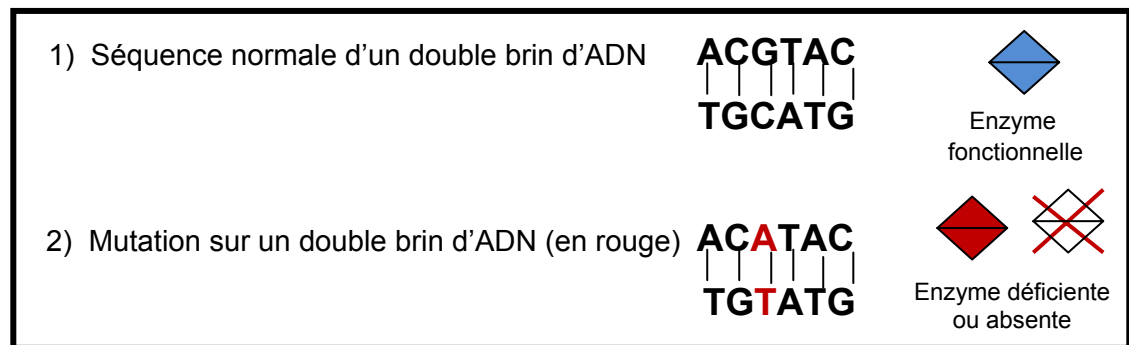
Les variations génétiques individuelles résultent de mutations, de délétions ou de duplications de nucléotides de l'ADN, communément appelés polymorphismes génétiques ou SNPs (*Single Nucleotide Polymorphisms*)²¹ (Bathena 2008, Hiratsuka 2006). Il y aurait 9 à 10 millions de SNPs dans le génome humain (www.hapmap.org). Ces SNPs (ou polymorphismes) représentent des biomarqueurs (indicateurs d'une réponse ou d'une caractéristique biologique) pouvant être détectés par des méthodes de génotypage qui consistent habituellement à un repérage par la méthode conventionnelle de PCR (*Polymerase Chain Reaction* : Réaction en chaîne par polymérase)²² (Beitelshees 2006, Hiratsuka 2006, Koch 2004, Roses 2002, Snyderman 2006, Trevino 2007). La Figure 1 (p.10) schématise ce qu'est un polymorphisme ou SNP.

²⁰ L'auteur s'est basé sur des données publiées et sur la référence suivante : Physicians' Desk Reference, 54th Edn, 2000.

²¹ Voir le site du PGH, SNPs: http://www.oml.gov/sci/techresources/Human_Genome/faq/snps.shtml#snps, et celui de HAPMAP (anciennement le SNP consortium) <http://snp.cshl.org/>; consultés le 4 février 2009.

²² Le PCR est une technique *in vitro* d'ingénierie génétique utilisée pour copier (synthèse ou reproduction de millions ou milliards de copies) et amplifier l'expression de segments d'ADN connus, à l'aide de l'enzyme polymérase de l'ADN. Une bonne image pour se représenter la technique est celle-ci : « une machine biologique qui fait des copies ». Pour plus de détails, voir : Rapley R., Harbron S. (eds.) (2004, June 25). *Molecular Analysis and Genome Discovery*. John Wiley & Sons Ltd. 388p.

Figure 1
Schématisation d'un polymorphisme (SNP)



Une séquence normale d'un double brin d'ADN est composée de nucléotides qui comprennent un groupe phosphate, un sucre et une base azotée. Quatre bases azotées complémentaires sont coordonnées ensemble selon un ordre précis qui détermine le code génétique. Ces bases azotées sont : Adénine (**A**), Cytosine (**C**), Guanine (**G**), Thymine (**T**). Normalement, l'Adénine est toujours couplée sur le double brin d'ADN avec la Thymine (**AT**) et la Cytosine avec la Guanine (**CG**) (Figure 1, Point 1 - séquence normale). Lorsqu'il y a une mutation (Figure 1, Point 2 - séquence mutée), l'agencement normal n'est pas respecté et résulte en une défectuosité dans la production des macromolécules nécessaires au fonctionnement biologique (c.-à-d. protéines, enzymes, glucoses, lipides, neurotransmetteurs, récepteurs, etc.) (Lewis 2004). Un rappel des fondements de la génétique a été mis à l'appendice 1(p.lvii).

Certains SNPs affectent les gènes codant pour des enzymes, des transporteurs ou des récepteurs intervenant par exemple au niveau de la concentration (pharmacocinétique²³) ou de l'effet au site d'action (pharmacodynamique²⁴) d'un médicament (Cascorbi 2006, Evans 2003, 2004, Gurwitz 2006, Zhou 2008). Les polymorphismes les plus étudiés sont ceux qui affectent les gènes codant pour la super famille d'enzymes appelée les Cytochromes P450 (CYPs450) (Bhathena 2008, Evans 2001, 2003 et 2004, Hiratsuka 2006, Sadée 2005, Weinshilboum 2003, Wieczorek 2001, Wilkinson 2005, Zhou 2008). Cette famille d'enzymes métabolise²⁵

²³ Les différentes étapes de la pharmacocinétique sont l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion, d'où l'utilisation de l'acronyme ADME pour les nommer dans la littérature scientifique (Goodman and Gilman's 2001).

²⁴ Le pharmacodynamique est l'étude des effets physiologiques et biologiques des médicaments et de leur mécanisme d'action. Il s'agit aussi d'analyser l'interaction entre la cible (un récepteur, une enzyme ou une structure cellulaire quelconque) et le médicament (substance active) (Goodman and Gilman's 2001).

²⁵ Rappel : le métabolisme consiste en la détoxification du médicament (majoritairement dans le foie et les poumons) par diverses enzymes dont les CYP450s qui préparent le médicament pour être éliminé par les reins (transformation du médicament en métabolites et en produits hydrosolubles; les enzymes de phase I (CYP450s) font des réactions d'oxydation, alors que les enzymes de phase II, des réactions de conjugaison). Le métabolisme est donc une étape très importante de disposition du médicament hors du sang et du corps (Goodman and Gilman's 2001).

environ 25 à 30 % des classes actuelles de médicaments, dont entre autres les antidépresseurs, les anticonvulsivants et les anticoagulants. Les CYPs450 influençant le plus le métabolisme des médicaments sont les CYP3A4, CYP2D6²⁶, CYP2C9, CYP2C19 et CYP1A2 (Hiratsuka 2006, Wilkinson 2005). Ces enzymes lorsqu'affectées par un polymorphisme auront une activité soit inchangée ou modifiée (nulle ou diminuée ou augmentée) (Cascorbi 2006, Goldstein 2003, Johnson 2003, Severino 2004).

Afin de vérifier si l'activité normale de l'enzyme est modifiée, le génotype d'un individu est corrélé à un phénotype (l'expression d'un gène). Les différents phénotypes possibles associés à la pharmacocinétique et aux CYPs450 sont les suivants : métabolisateur²⁷ lent (ML), métabolisateur extensible ou normal (ME), métabolisateur intermédiaire (MI) et métabolisateur rapide ou ultrarapide (MU) (Ingelman-Sundberg 2004). Le Tableau II (p.11) présente la fréquence de ces phénotypes dans la population selon certaines des enzymes de métabolisation les plus connues.

Tableau II
Pourcentages des phénotypes pour trois CYPs450

Gene	ML	MI	ME	MU
CYP2D6	10 %	35 %	48 %	7 %
CYP2C9	4 %	38 %	58 %	ND
CYP2C19	3-21 %	ND	79-97 %	ND

Légende : ND (non disponible)

Source : TriMark 2007

Les phénotypes (ML, MI, ME ou MU) sont corrélés à une résultante physiologique telle qu'un ou des effets indésirables, une non-réponse ou une réponse à un médicament.

²⁶ La nomenclature des CYPs450 correspond à la suivante; par exemple, pour le CYP2D6 : CYP : Superfamille; 2 : Famille; D : Sous-famille; 6 : isoenzyme spécifique.

Lorsqu'il y a une mutation sur un seul allèle (hétérozygote : ht), il y aura l'ajout d'une étoile et du numéro de l'allèle muté : CYP2D6*3. En réalité, il faudrait écrire CYP2D6*1*3 mais l'allèle de référence (c.-à-d. type sauvage) qui est *1, demeure muet par convention. Lorsque la mutation existe sur les deux allèles (homozygote : hm), la nomenclature sera la suivante : CYP2D6*3*3. Toutefois, certains l'écrivent CYP2D6*3(hm) et il est convenu qu'il s'agit d'un homozygote sur l'allèle 3 (les 2 allèles ont la mutation) (Ingelman-Sundberg 2001a). Voir le site du comité de nomenclature des CYPs450 ; <http://www.cypalleles.ki.se/>; consulté le 4 février 2009.

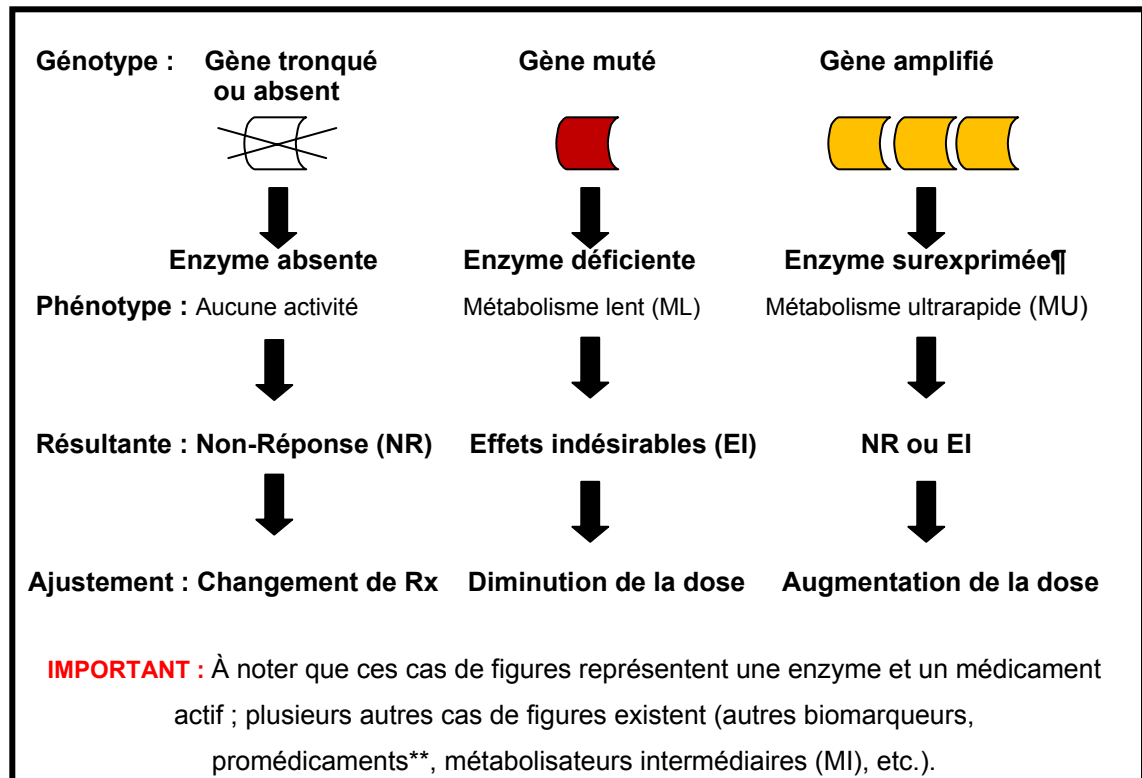
²⁷ Le terme métabolisateur vient de l'étape de pharmacocinétique appelée métabolisme. Un ML métabolise plus lentement son médicament* et celui-ci demeure dans le sang, s'accumulant à chaque nouvelle dose. Cette accumulation provoque une toxicité, des effets indésirables et parfois même des surdoses si le médicament ne s'élimine pas. Au contraire, un MU métabolise trop rapidement son médicament et n'obtient pas l'effet recherché. À l'extrême, il n'y aura pas de réponses (ou une faible réponse) si la dose n'est pas suffisante au site d'action. Dans un tel cas, des effets indésirables sont aussi possibles mais sont dus au fait que la maladie n'est pas traitée (Goodman and Gilman's 2001). *IMPORTANT : Il faut noter que l'exemple suivant présente un médicament actif et que ce sera différent pour un promédicament.

La Figure 2 (p.13) schématise cette corrélation « génotype-phénotype-résultante physiologique » (Altman 2002, Cascorbi 2006). L'intensité de la réponse physiologique dépendra des polymorphismes, soit qu'ils se situent sur un seul allèle²⁸ du gène (hétérozygote) ou les deux (homozygote) ou encore qu'il y ait plusieurs copies du même gène (Evans 2003, 2004, Ingelman-Sundberg 2004). Selon la prédiction de la réponse, le médecin pourra ajuster l'ordonnance par un changement de médicament ou l'ajustement du dosage (Altman 2002, Ingelman-Sundberg 2004, Roses 2000a, b, Steimer 2002). Il est important de souligner que la présence d'un polymorphisme ne signifie pas que le phénotype sera exprimé et que la résultante physiologique prédite se produira, il s'agit d'une probabilité (prédisposition génétique) (Hall 2003, OECD 2009). Toutefois, une corrélation élevée entre « génotype-phénotype-résultante physiologique », présume que la probabilité sera plus élevée et que le risque d'avoir un effet physiologique le sera également.

²⁸ Un allèle est une variante d'un même gène. Les allèles occupent la même position stratégique (locus) sur une paire de chromosomes (chaque individu a 23 paires de chromosomes) et ont la même fonction. Un individu a donc deux allèles pour chaque trait ou caractéristique. Les allèles font en sorte qu'un individu a des traits récessifs ou dominants. Un hétérozygote aura deux allèles différents : un allèle dominant et un récessif alors qu'un homozygote aura deux allèles identiques soient dominants ou récessifs. La différence entre les allèles provient de mutations au niveau des nucléotides de l'ADN (Lewis 2004).

Figure 2

Schématisation d'un génotype corrélé à un phénotype, sa résultante physiologique et l'ajustement de l'ordonnance associé.



Légende : Rx : médicament; ¶ : hyperactive; **promédicament : substance ou composé chimique qui doit subir une transformation biologique avant d'exercer une activité physiologique.

Le schéma ci-dessus présente quelques cas de figures (non exhaustifs) de corrélation entre le génotype-phénotype et la résultante physiologique ainsi que l'ajustement de l'ordonnance associé (médicament actif). Ainsi, le premier cas de figure présente l'absence de l'enzyme nécessaire au métabolisme du médicament prescrit. Dans un tel cas, le médecin peut remplacer le médicament par un autre qui n'est pas métabolisé par ledit enzyme. Le deuxième cas de figure présente une enzyme ayant une activité réduite. Le métabolisme du médicament se fera très lentement; et sa concentration au site d'action restera alors élevée. À ce moment, il y aura une possibilité accrue de toxicité, de surdose ou d'effets indésirables. Si tel est le cas, le médecin devra possiblement diminuer la dose (au contraire pour un promédicament où la concentration sanguine sera trop faible pour être efficace, la dose devra possiblement être augmentée). Enfin, le troisième cas de figure schématise une surexpression des enzymes, et donc un métabolisme ultrarapide. Le médicament peut alors ne plus être en concentration suffisante pour assurer l'effet recherché. Si

tel est le cas, le médecin devra possiblement augmenter la dose (au contraire pour un promédicament où la concentration sanguine sera trop élevée dans le sang, la dose devra possiblement être diminuée).

Malgré l'accroissement remarquable de la popularité de la PGt dans les médias depuis le PGH, la PGt ne consiste pas en une nouvelle science. Elle existe depuis la fin de 1940, suite à trois découvertes majeures (Meyer 2004) :

- 1) la dominance des ML (métabolisateur lent) et des MU (métabolisateur ultra-rapide) du médicament Isoniazide chez les gens atteints de tuberculose (1953-1954 : découverte de Bônique, Reif et Hughes);
- 2) le développement d'anémie résultant de la prise d'anti-malaria (Primaquine) chez les soldats afro-américains déficients en l'enzyme *glucose 6-phosphate déshydrogénase* (1956). Il y aurait 400 millions d'individus dans le monde avec ce polymorphisme;
- 3) la paralysie prolongée des muscles respiratoires due à une altération de l'enzyme cholinestérase suite à l'administration de la succinylcholine (1957 : découverte de Kalow et Staron).

L'allemand Friedrich Vogel créa le terme pharmacogénétique en 1959. Peu après, en 1962, l'allemand Werner Kalow, alors à l'Université de Toronto, publia la première monographie sur le sujet : *Pharmacogenetics: Heredity and the response of drugs*. Par la suite, l'implication du CYP2D6 a été découverte lors de recherches effectuées sur les antidépresseurs (1967-1973 : Sjöqvist) ainsi que sur deux médicaments ayant des effets secondaires sévères; la Débrisoquine (un antihypertenseur) et la Spartéine (un antiarythmique) (1975-1979 : Smith et Eichelbaum). C'est surtout vers la fin des années 70 que les recherches en PGt se sont étendues, compte tenu de la disponibilité des techniques de laboratoires tels que le clonage et le séquençage d'ADN (Meyer 2004).

Jusqu'aux années 2000, l'impact de la PGt dans la clinique demeurait inexistant; ce n'est qu'avec la popularité du PGH que la PGt a été caractérisée de « révolution vers la médecine personnalisée » (Bathena 2008, Collins 2003, Evans 2004, Hall 2003, Hudson 2009, Issa 2007, Mason 2007). Le développement des techniques de laboratoires et la commercialisation de biopuces²⁹ telles que l'AmpliChipCYP450, par

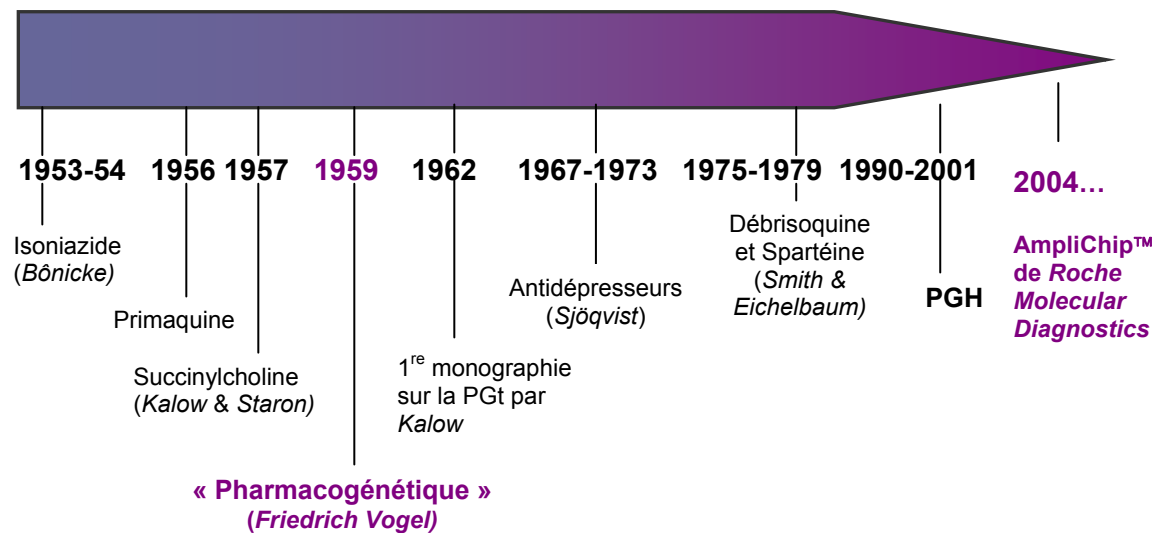
²⁹ Les biopuces ou puces à ADN-ARN (*microarray* ou *genechips* ou *biochips* en anglais) sont des outils d'analyse miniatures tout comme des tests diagnostics. La biopuce est une petite plaque de verre ou de silicium d'environ

Roche Molecular Diagnostics (voir 1.2.1) (FDA 2004, É.U), a aussi contribué à catégoriser la PGt en ces termes (Trevino 2007).

Bien que non exhaustive, la Figure 3 (p.15) schématise les événements majeurs décrits auparavant, et qui ont mené à ce que l'on appelle aujourd'hui la PGt.

Figure 3

Survol de l'historique du développement de la PGt



Depuis la modernisation des techniques de diagnostics avec les biopuces, le domaine du diagnostic, appelé *In Vitro Diagnostic* (IVD), est en pleine ascension. Au niveau mondial, ce marché représente 34 milliards de dollars US avec une croissance annuelle d'environ 6 % (TriMark 2007). Selon l'OCDE (2005), le domaine du diagnostic moléculaire, un sous marché de l'IVD qui comprend le diagnostic génétique, devrait croître de 15,7 % d'ici 2010. Le marché mondial était évalué à 2,6 milliards de dollars US en 2007 avec une croissance annuelle de 15 à 17 % pour atteindre 5 milliards de dollars US en 2010 (TriMark 2007). Quant aux tests de PGt plus spécifiquement, en 2003 les ventes mondiales se sont élevées à 78,4 millions de dollars US et devraient atteindre 320,9 millions de dollars US en 2010, une croissance

1 cm² sur laquelle sont greffés des brins d'ADN utilisés pour le diagnostic médical ou la recherche pharmaceutique. Cet outil d'analyse permet d'identifier en un temps record (moins d'une heure à quelques heures) un grand nombre de gènes (ADN ou ARN) ou de protéines (puces à protéines pour la protéomique) pour un diagnostic (ici la réponse aux médicaments), ou encore afin d'étudier leur fonctionnement (génomique ou protéomique fonctionnelle). Lorsque l'on parle de tests de PGt, il s'agit habituellement de biopuces. L'image de la biopuce AmpliChipCYP450 a été mise à l'appendice 2 (p.lvi). Pour plus de détails, voir aussi : http://www.amplichip.us/documents/CYP450_P.I._US-IVD.pdf; consulté le 3 mars 2008.

annuelle de 22,3 % (TriMark 2007). Les États-Unis constituent le plus gros marché de l'IVD et du diagnostic moléculaire (51 % du marché mondial comparativement à 28 % pour l'Europe et 12 % pour le Japon). Les industries américaines sont les plus gros fabricants de produits IVD avec 85 % de la production mondiale (OCDE 2005, TriMark 2007). Roche Molecular Diagnostics demeure actuellement le plus gros joueur dans le domaine du diagnostic moléculaire avec un chiffre d'affaire de 5,9 milliards de dollars US en 2004 (OCDE 2005). Au Canada, environ 100 000 tests de diagnostic moléculaire ont été exécutés en 2006, pour environ 0,02 % de toutes les procédures effectuées dans les laboratoires cliniques canadiens (Rousseau 2008).

La modernisation des techniques d'analyse et de diagnostic n'a pas seulement favorisé une percée économique du domaine des IVD dans les marchés mondiaux, mais également de nombreuses percées scientifiques en recherche génétique, notamment quant aux gènes associés à des maladies ou à la réponse aux médicaments. Aujourd'hui, plusieurs gènes et polymorphismes associés à la réponse aux médicaments ont été découverts. Certains de ces gènes ou polymorphismes sont déjà utilisés en clinique en tant que biomarqueurs dans la détection d'une réponse à un médicament. Les principaux ont été synthétisés dans le Tableau III (p.17).

Tableau III
Principaux biomarqueurs, phénotypes et réponses associés
à la prise d'un médicament

Biomarqueurs (génotypes)	Classes thérapeutiques et médicaments	Phénotypes et résultantes physiologiques
CYP2D6	- Antipsychotiques et antidépresseurs - Analgésique : Codéine (promédicament)	- ML : dyskinésie - MU : effets narcotiques
CYP2C9 & VKORC1 (Vitamine K-Oxydoréductase C1)	Anticoagulant : Warfarin (Coumadin)	ML : saignements
MDR1 (code pour le transporteur P-glycoprotéine)	Antirétrovirus : inhibiteur de la protéase	ML : réponse VIH; résistance aux médicaments et effets indésirables
NAT-2 (N-AcétylTransférase 2)	Anti-tuberculeux : Isoniazide et autres	ML (ou PA : pauvre acétylateur) : neuropathie ou lupus érythémateux ou hépatite
TPMT (Thiopurine S-Méthyle Transférase)	- Anti-leucémique : 6-Méthyl Mercaptopurines - Immunosupresseur : Azathioprine	- Enzyme absente ou ML : toxicité hématopoïétique - Myélosuppression
UGT1A1*28(hm) (Uridine-Glucuronique Transférase 1A1)	Cancer colorectal : Iritonecan (Camptostar)	Risques d'effets indésirables élevés pour les homozygotes
HER2 (récepteur)	Cancer du sein : Trastuzumab (Herceptin)	Répondeur au médicament s'il y a surexpression du biomarqueur
EGFR (<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>)	Cancer colorectal : Cetuximab (Erbixux)	Répondeur (en présence du biomarqueur)
Protéine anormale Bcr/Abl (produit par le Philadelphia (Ph) chromosome)	Leucémie myéloïde chronique : Imatinib (Gleevec)	Répondeur (en présence du biomarqueur)
CD117 (protéine c-kit anormale)	Tumeur gastro-intestinale stromale : Imatinib (Gleevec)	Répondeur (en présence du biomarqueur)

Sources : Cascorbi 2004, Evans 2004, Hirastuka 2006.

Légende : ML (métabolisateur lent); MU (métabolisateur ultra rapide); ME (métabolisateur extensible (normal))

Les avancements technologiques et scientifiques ont permis de démontrer que l'utilisation de la PGt dans la clinique était possible. Pour plusieurs, ces avancements annoncent qu'une révolution vers une médecine personnalisée est réalisable dans un avenir rapproché (Bhathena 2008, Hudson 2009, Issa 2007, Nebert 2008, Thrall 2004, Trevino 2007). Dans la littérature scientifique et les médias, on affirme que la PGt et la pharmacogénomique (PGx) permettront d'accéder à ce rêve de médecine

personnalisée ou individualisée³⁰, tant médiatisé depuis le PGH (Lesko 2007). Le marché de la médecine personnalisée est d'ailleurs identifié comme un segment du marché du diagnostic moléculaire et s'avère ainsi un secteur commercial en soi (TriMark 2007). Toutefois, il n'existe aucune définition claire de ce qu'est la médecine personnalisée. Pour la majorité (Collins 2006, Evans 2004, Gurwitz 2006, Issa 2007, Nebert 2003, Smart 2004), il s'agit d'offrir une médecine plus ciblée pour chaque individu, moins axée sur le traitement « de masse » comme il existe actuellement. La célèbre phrase : « Le bon médicament, à la bonne personne, au bon moment, à la bonne dose », ponctue souvent, dans la littérature, l'apogée de la réalisation d'une telle médecine (Mancinelli 2000, Paul 2006, Roses 2000a et b, Wolf 2000, Zhou 2008). Il n'y a pas non plus de consensus quant à l'utilisation de ce terme, considéré par certains non comme un domaine mais comme un concept (Lesko 2007, Thrall 2004)³¹, ou encore un modèle ou une hypothèse vers la façon dont les soins vont évoluer (Hall 2003).

En fait, plusieurs débats existent sur le sujet³². Certains préfèrent utiliser le terme de « médecine stratifiée » (Hedgecoe 2004, Hu 2005, Smart 2004, The Academy of Medical Sciences 2007, Trusheim 2007). Les instances gouvernementales des États-Unis utilisent le terme médecine personnalisée. Pour elles, il s'agit d'un secteur porteur à prioriser dans leurs politiques, que ce soit par le biais de la FDA, des agences de santé HHS (*Health and Human Services*)³³ ou du SACGHS (*Secretary's Advisory Committee on Genetics, Health, and Society*, 2008). Un des derniers rapports du PCAST (*President's Council of Advisors on Science and Technology*, 2008), « *The priorities of Personalized Medicine* », démontre bien l'accent mis sur la médecine personnalisée aux États-Unis. Cependant, dans ce rapport, la médecine personnalisée est défini en termes de stratification des patients :

³⁰ Le courant de médecine personnalisée comprend la génomique, la PGt et la PGx mais peut aussi inclure des domaines tels que la diététique et le conditionnement physique pour adapter un style de vie et une alimentation en fonction des besoins et des conditions de santé d'un individu. Les tests génétiques de détection de prédispositions génétiques reliées à des maladies complexes ou à développement tardif (tests MDT) ainsi que la nutriginomique, s'intègrent aussi à ce courant. D'autres (Picard 2002, Warner 2004), ajoutent le théranostique (diagnostic associé à une thérapie). Toutefois, le terme théranostique est peu utilisé pour décrire les produits combinés test-médicament (voir 1.2.2) qui sont classifiés majoritairement d'outils de PGt dans la littérature.

³¹ Lesko (2007) préfère « *Good therapeutics follows good diagnostics* » à la phrase populaire « Le bon médicament, à la bonne personne, au bon moment, à la bonne dose ».

³² Le terme médecine personnalisée a été utilisé dans cette thèse pour reprendre celui que la majorité des écrits consultés et cités utilisent pour désigner la PGt. Toutefois, les résultats de cette thèse (chapitre 3, p.104) démontrent qu'il s'agit plutôt d'une représentation. Les débats sur le concept ou le courant de médecine personnalisée ne seront pas traités dans cette thèse. Ces débats représentent un sujet de thèse en soi.

³³ Voir le rapport du HHS (sept 2007) « *Personalized Health Care, Opportunities, Pathways, Ressources* » pour le détail de cette initiative ainsi que le site Internet : www.hhs.gov/myhealthcare/; page consultée le 3 février 2009.

« Personalized medicine does not literally mean the creation of drugs or medical devices that are unique to a patient, but rather the ability to classify individuals into subpopulations that differ in their susceptibility to a particular disease or their response to a specific treatment » (p.1 “The priorities of Personalized Medicine”, PCAST 2008).

Le but consiste, selon eux, à réduire le fardeau associé aux maladies (PCAST 2008).

Il existe également une certaine confusion entre les définitions de la pharmacogénétique (PGt) et de la pharmacogénomique (PGx). Selon les dernières lignes directrices de la FDA (avril 2008)³⁴ sur l'harmonisation de certaines définitions en recherche génétique-génomique, la PGt est l'étude de variations de séquences d'ADN reliées à la réponse aux médicaments. Selon ce même document, la PGx est identifiée comme l'étude des variations des caractéristiques de l'ADN et de l'ARN reliées à la réponse aux médicaments. Comme ces deux sciences étudient les liens entre des variations de gènes et des médicaments, et qu'elles utilisent les mêmes techniques, ces définitions peuvent sembler identiques. Toutefois, elles se distinguent plus concrètement au niveau de leurs finalités et de leurs implications. De façon très générale et vulgarisée, la PGx se concentre sur le génome, les populations, la recherche et le développement de médicaments (R-D) ciblés à un profil génétique, alors que la PGt se concentre sur un segment d'ADN, l'individu et la réponse à un médicament dans la pratique clinique par le biais de tests ou de biopuces (Ensom 2001, Issa 2007, Mancinelli 2000, Rioux 2000, Roden 2006, SACGHS 2004, Shastri 2006, Weinshilboum 2004). Les médicaments ciblés les plus connus sont exposés dans le Tableau IV (p.20).

³⁴ Titre des lignes directrices : *Guidance for industry : E15 Definitions for genomics biomarkers, PGx, PGt, genomic data and sample coding categories*. (2008, April). FDA (É.U.) : <http://www.fda.gov/CDER/GUIDANCE/8083fnl.pdf>; consulté le 4 février 2009.

Tableau IV
Les médicaments ciblés les plus connus et prescrits

Nom du médicament	Indication	Compagnie	Approbation FDA
Rituxan® (Rituximab)	Lymphome non-hodgkynien	Genentech	1997
Herceptin® (Trastuzumab)	Cancer du sein	Genentech	1998
Gleevec® (Imatinib)	Leucémie myéloïde chronique /Tumeur gastro-intestinale stromale	Novartis	2001
Iressa® (Gefitinib)	Cancer du poumon*	AstraZeneca	2003
Tarceva® (Erlonitib)	Cancer du poumon*	Genentech	2004
Avastin® (Bevacizumab)	Cancer colorectal	Genentech	2004
Erbix® (Cetuximab)	Cancer colorectal	Bristol-Myers Squibb	2004

Source : Trimark 2007

*Cancer du poumon non à petites cellules

De façon plus précise, la PGx comprend, en amont, la recherche de polymorphismes avec la génomique des populations. Il s'agit de faire la sélection de participants (exclusion des non-répondeurs et des individus prédisposés à des effets indésirables) dans le déroulement des essais cliniques pour le développement de médicaments ciblés, plus sécuritaires et coût-efficaces (McCarthy 2000, Murphy 2000, OECD 2009, PWC 2005, Roden 2006, Roses 2002, 2004). L'utilisation de la PGx dans la R-D diminuerait considérablement la taille des essais cliniques (phase III)³⁵ et, par conséquent, les coûts (Hall 2003, Jai 2004, The Royal Society 2005). De plus, elle réduirait les temps de développement d'un médicament de trois à cinq ans (au lieu de dix à douze ans) (PWC 2005). Selon un rapport du *Boston Consulting Group* (Tollman 2001), l'intégration de la PGx dans les essais cliniques permettrait de sauver 335 millions de dollars US par médicament. En 2005, de 20 à 30 % des premiers stades de R-D (phases I et II) intégraient la PGx (The Royal Society 2005). D'ici 2010, 10 % des essais cliniques (phase III) devraient utiliser la PGx pour stratifier la population de patients.

³⁵ À titre informatif ou de rappel, il y a 5 phases dans un essai clinique. La phase pré-clinique : pour déterminer la dose létale (DL50) d'un médicament chez des animaux. La phase I : qui a pour but d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'un médicament dans de petits groupes de volontaires sains (environ 20 à 100). La phase II : qui mesure la dose optimale et les effets secondaires du médicament dans des groupes moyens de participants (individus ayant la maladie) (environ 20 à 300). La phase III, la plus dispendieuse, compare l'efficacité du médicament avec un placebo ou un traitement de référence dans de larges groupes de participants (plusieurs milliers dans plusieurs pays). La phase IV consiste au suivi à long terme (prospectif) d'un médicament et de ses effets secondaires rares ou indésirables (inattendus) en milieu réel de prise du médicament. Pour plus de détails, voir <http://www.cusm.ca/research/cr/>; consulté le 4 février 2008.

Quant à la PGt, son application se situe plus particulièrement au niveau de la pratique clinique comme outil de gestion thérapeutique (détection des polymorphismes et ajustement des ordonnances) (Ensom 2001). C'est cette application qui sera étudiée dans cette thèse.

Compte tenu de l'utilisation des deux termes sans considération de leurs réelles définitions dans la littérature, plusieurs auteurs les désignent sans distinction par l'acronyme PGx (EMA 2002, Guttmacher 2002, Joly 2004, Mancinelli 2000, Serusclat 1999). Les dernières lignes directrices de la FDA (2008)³⁶, mais également celles de l'Agence médicale européenne (EMA 2002, 2004)³⁷, ont été développées afin d'harmoniser la terminologie et les définitions utilisées par les acteurs du domaine. La terminologie employée dans cette thèse, PGt pour la pharmacogénétique et PGx pour la pharmacogénomique, respecte les lignes directrices les plus récentes de la FDA (2008).

1.2 APPLICATIONS DES TESTS DE PGt

Bien que les tests de PGt ne fassent pas partie de la pratique courante, plusieurs de ces tests sont tout de même disponibles et peuvent être utilisés à plusieurs niveaux dans la pratique clinique. Il est important de distinguer les diverses applications de ces tests afin de bien comprendre les représentations (perceptions), les attentes et les barrières reliées à leur translation. Les applications les plus répandues consistent en l'amélioration de la sécurité et de l'efficacité de médicaments déjà sur le marché, ou de médicaments développés conjointement à un test de PGt (combos ou produits combinés). D'autres applications sont de plus en plus populaires; par exemple, le sauvetage de médicaments retirés du marché ou rejetés lors d'essais cliniques (phases II et III) et la surveillance post-commercialisation de médicaments (pharmacovigilance).

³⁶ « *Guidance for industry: E15 Definitions for genomics biomarkers, PGx, PGt, genomic data and sample coding categories* » (2008, April). FDA (É.U.) : <http://www.fda.gov/CDER/GUIDANCE/8083fml.pdf>; consulté le 4 février 2009.

³⁷ Titre des lignes directrices de l'EMA : 1) *Position Papers on terminology in pharmacogenetics* (2002, November) : <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pp/307001en.pdf> et 2) *Understanding the terminology used in pharmacogenetics* (2004, July) : <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/pharmacogenetics/384204en.pdf>; les deux documents ont été consultés le 4 février 2009.

1.2.1 Amélioration de la sécurité et de l'efficacité des médicaments

L'application la plus connue des tests de PGt est l'amélioration de la sécurité ou de l'efficacité de médicaments commercialisés par l'ajustement d'une ordonnance. Tel que mentionné, cet ajustement est possible suite à la détection de variabilités génétiques prédisposant à des effets secondaires ou indésirables³⁸ ou à une non-réponse aux médicaments. Il peut aussi s'agir d'un ajustement suite à la classification, en sous-classes, de certaines maladies (Beitelshees 2006, SACGHS 2008).

Les avantages attendus spécifiquement pour ce type d'application sont nombreux. On vise ainsi une meilleure prise en charge thérapeutique à travers des traitements plus efficaces, un risque de toxicité et des effets secondaires réduits, voire éliminés, et de ce fait une mortalité et des coûts d'hospitalisations moindres (Beitelshees 2006, Fishman 2003, Hall 2003, Hasselman 2004, Hiratsuka 2006, Jai 2004, Johnson 2003, Marshall 1998, Peakman 2001, Phillips 2001, Roses 2000a et b, Veenstra 2000). La réduction de la prescription par « essais-erreurs » fait également partie des avantages attendus. Enfin, il est envisageable d'augmenter l'observance³⁹ de certains patients dans le cas où les écarts de conduite sont reliés aux effets secondaires (TA-Swiss 2004). Selon Melzer (2005), la majorité des effets indésirables influencés par un polymorphisme proviendraient de l'utilisation de médicaments commercialisés depuis longtemps, d'où l'importance de la translation des tests de PGt dans la clinique.

Il existe actuellement divers exemples d'utilisation de tests de PGt dans un but d'améliorer l'efficacité ou la sécurité de médicaments commercialisés. Ces tests peuvent être soit des *tests maisons* (services de génotypage dans un laboratoire privé ou public)⁴⁰ ou des tests commercialisés (vendus sur le marché sous forme de trousse; « kits »). Les exemples les plus connus sont pour les médicaments suivants : la 6-Mercaptopurine, un antileucémique, et le Warfarin, un anticoagulant. Les détails de l'implication de la PGt dans la réponse au Warfarin sont présentés à l'encadré 1 (p.23).

³⁸ Selon Santé Canada, les effets secondaires sont des effets reconnus et décelés lors des essais cliniques d'un nouveau médicament. Ces effets sont mentionnés dans la monographie d'un médicament. Les effets indésirables sont des effets inattendus donc non décelés lors des essais cliniques (effets rares ou dus à des interactions avec des aliments ou d'autres médicaments, un certain mode de vie, une comorbidité, etc.). Les effets indésirables surviennent dans la population en condition réelle de prise de médicament et non en condition contrôlée telle que dans les essais cliniques (protocoles précis et cohortes de patients ayant des caractéristiques homogènes). Voir : <http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/reaction-fra.php>; consulté le 4 février 2009.

³⁹ L'observance est le respect de la posologie d'un médicament par un patient.

⁴⁰ *Tests maisons* en anglais : *home-brew tests* ou LDT : *Laboratory Diagnosis Tests*.

ENCADRÉ 1 WARFARIN

Le Warfarin est un anticoagulant qui agit en bloquant le mécanisme de la vitamine K nécessaire à l'activation des facteurs de coagulation. Il y a environ 30 millions de patients traités avec le Warfarin aux États-Unis. Les homozygotes de l'allèle 3 du CYP2C9 (CYP2C9*3*3) sont catégorisés comme des métaboliseurs lents (ML). Les patients ayant ces ML ont des risques d'avoir des saignements. La diminution de la métabolisation du médicament chez ces individus (10 à 16 % des consommateurs de Warfarin) favorise l'accumulation toxique de l'anticoagulant dans le sang. L'action du Warfarin est aussi affectée par le gène de la vitamine K OxydoRéductase C1 (VKORC1) (Beitelshees 2006). Le CYP2C9 serait responsable de 10 % et le VKORC1 de 30 % de la variation finale du dosage de Warfarin (SACGHS 2008). Les informations sur la PGt (CYP2C9 et VKORC1) et la présence de tests de PGt afin de déterminer le statut de métaboliseur sont inscrites sur les étiquettes du Warfarin (nom commercial : Coumadin) depuis août 2007 aux États-Unis (FDA 2007). Plusieurs tests de PGt ont été commercialisés en 2007-2008 par la FDA pour prédire la réponse au Warfarin. Les tests analysent généralement les deux génotypes les plus importants (CYP2C9 et le VKORC1) et les résultats peuvent être délivrés en moins d'une heure. Voici une brève liste (non exhaustive) de ces tests :

Nom du test	Compagnie de fabrication	Date d'approbation (FDA)
Verigene® Warfarin metabolism IVD	Nanosphere	17 sept 2007
INFINITI™ Warfarin Assay	Autogenomics	24 janvier 2008
Rapid Genotyping Assay	ParagonDx	5 mai 2008
eSensor® Warfarin Sensivity Test	Osmetech	21 juillet 2008
eQ-PCR™ LightCycler Warfarin Kit	TrimGen	10 sept 2008
Warfarin Dosing Panel XP	Iverson Genetic Diagnostics	5 mars 2008

Un fait intéressant, la compagnie Iverson s'est dernièrement associé à DNA Direct, une compagnie de services qui produit des rapports personnalisés expliquant aux consommateurs de Warfarin les résultats du test de façon interactive et vulgarisée (SmartBrief 2008). Ce type d'association démontre les multiples possibilités commerciales du domaine, outre la vente de services de génotypage et de tests. Un autre exemple est le développement, par un groupe de chercheurs de l'Université de Washington, d'un site Internet interactif et gratuit (www.warfarindosing.org) afin d'aider les cliniciens à interpréter les tests de PGt. Ce site permet d'entrer les diverses caractéristiques physiologiques et biochimiques du patient, dont son génotype (CYP2C9 et VKORC1). Un algorithme détermine le dosage optimal des patients en considérant l'ensemble de ces données (Millican 2007).

Outre l'exemple présenté dans l'encadré 1 (p.23), d'autres tests commercialisés de PGt qui détectent la réponse à un médicament spécifique existent. Par exemple, la compagnie Third Wave Technologies (maintenant Hologic®) a commercialisé l'Invader®UGT1A1 aux États-Unis en août 2005 (FDA 2005). Ce test identifie les patients à risque élevé d'effets indésirables (neutropénie et diarrhée sévère) pour la chimiothérapie Irinotecan (Camptostar; Pfizer) utilisée dans le traitement des cancers colorectaux métastasés. L'Irinotecan a été réétiqueté⁴¹ par la FDA aux États-Unis en juillet 2005 avec la recommandation d'ajuster le traitement pour les individus homozygotes de l'allèle 28 (UGT1A1*28hm) (FDA 2006). En août 2008, la compagnie PharmiGene a commercialisé le PG1502 DNA à Taïwan afin d'identifier les patients ayant un risque élevé d'effets indésirables graves lors de la prise de Carbamazépine, plus spécifiquement l'induction du syndrome Stevens-Johnson et de nécroses de l'épiderme (BiotechEast 2008). La Carbamazépine est un anticonvulsant et un stabilisateur de l'humeur prescrit dans le traitement de l'épilepsie, du désordre bipolaire et de la schizophrénie. Le test n'a pas encore été déposé pour approbation dans d'autres pays. La Carbamazépine a été réétiqueté en 2007 afin d'ajouter que les porteurs du HLA-B*1502 sont plus à risque de développer des effets indésirables (FDA 2007).

Des tests ou biopuces peuvent également être utilisés pour analyser plusieurs gènes associés à différentes classes de médicaments plutôt qu'à un seul médicament. La première de ces biopuces à être commercialisée aux États-Unis est l'AmpliChipCYP450 de Roche Molecular Diagnostics (FDA 2004). Par la suite, elle a été commercialisée en Europe (EMA 2005). L'AmpliChipCYP450 demeure l'outil de PGt le plus médiatisé depuis sa commercialisation (voir l'appendice 2, p.lvi). Celle-ci détecte de multiples polymorphismes des enzymes de métabolisation CYP2D6 et CYP2C19 pour diverses classes de médicaments tels les analgésiques, les antipsychotiques, les antidépresseurs, les antihistaminiques et les médicaments cardiovasculaires. Depuis, Roche Molecular Diagnostics développe deux autres biopuces avec la plateforme AmpliChip : 1) l'AmpliChip P53 pour détecter des biomarqueurs du cancer; et 2) l'AmpliChip Leukemia pour classer la leucémie en

⁴¹ Le réétiquetage consiste en l'ajout d'informations, d'un conseil, d'un avis ou encore d'une recommandation sur l'étiquette et la monographie d'un médicament déjà commercialisé. Majoritairement, de simples informations descriptives de PGt sont inscrites; par exemple, les biomarqueurs impliqués et les résultantes physiologiques possibles. Toutefois, si un test de PGt s'avère disponible sur le marché, l'étiquette et la monographie devrait souligner son existence (Frueh 2008). La mention suivante « *test recommended* » devrait alors être inscrite dans la section « *warnings* » de l'étiquette et de la monographie (Bhathena 2008, FDA 2006).

sous-classes. Ces biopuces devraient être commercialisées en 2009. L'AmpliChip P53 identifie les mutations sur le gène de suppression de tumeurs P53 afin de déterminer le pronostic et la résistance aux anticancéreux, notamment pour le cancer du poumon, de la vessie et du sein. L'AmpliChip Leukemia distingue vingt sous-classes de leucémie. Cette biopuce est un bon exemple de l'utilisation de la PGt pour identifier des sous-classes de maladie afin de prescrire le meilleur traitement pour cette sous-classe. Certaines classes de leucémie répondent bien au traitement alors que d'autres ne répondent pas (Roche Diagnostics 2005). Roche Molecular Diagnostics a déjà complété la première phase de l'étude MILE (*Microarray Innovations in Leukemia*), une étude internationale à large échelle de 3 000 patients. Cette première phase a permis d'évaluer la validité clinique de la plateforme AmpliChip Leukemia (Kohlmann 2008). La deuxième phase permettra d'évaluer l'utilité clinique avant la commercialisation du produit (Haferlach 2008).

En France, un test semblable à l'AmpliChipCYP450, le DrugMet[®] pharmacogenetic test a été développé par Jurilab et Nanogen. Lancé en 2004 en tant que test expérimental⁴², le DrugMet a été certifié conforme en 2006 (Biospace 2006). Depuis, il est vendu sous forme de trousse diagnostique et de services partout en Europe. Le DrugMet détecte vingt-sept polymorphismes sur huit gènes majeurs, dont le CYP2D6, le CYP2C9 et le CYP2C19 ainsi que le CYP2B6, CYP3A5, MDR1, TPMT et le NAT2. Ceux-ci sont impliqués dans la réponse de plusieurs médicaments.

Un autre exemple pertinent de tests de classification de maladies dans un but de déterminer le meilleur traitement est celui de la compagnie québécoise DiagnoCure, le test Previstage^{MC}GCC⁴³. En août 2008, ce test de stadification du cancer colorectal a été homologué par la FDA (Lalonde 2008). Ce test détermine le stade d'évolution du cancer. Par exemple, il permet de détecter les cellules cancéreuses (expression génétique) au stade précoce de la maladie et de prescrire une chimiothérapie adjuvante (les stades II et III qui présentent des métastases ne reçoivent pas de chimiothérapie). Un autre exemple, l'Oncotype DX (*tests maisons*) de la compagnie Genomic Health (2007), se fonde sur vingt-et-un gènes utilisés pour prédire, dans les stades précoces du cancer du sein (mais aussi du cancer du colon, de la prostate, des

⁴² Communément appelé *Research Use Only* (RUO) : *tests maisons* utilisés seulement en laboratoire et lors d'essais cliniques.

⁴³ Pour le test Previstage^{MC}GCC : <http://www.diagnocure.com/fr/produits-projets/cancer-colorectal/test-previstage-gcc.php>; consulté le 4 février 2009.

poumons et des reins), la récurrence du cancer, la survie du patient et la meilleure thérapie⁴⁴. Ce test représenterait, selon TriMark (2007), un marché de 350 millions de dollars US par année (coût unitaire : 3 460 dollars US). La classification de certaines maladies infectieuses est aussi en pleine expansion, par exemple depuis 2006 la compagnie BD Diagnostics a commercialisé cinq trousse diagnostiques qui permettent de détecter très rapidement les gènes présents lors d'une infection aux streptocoques (GeneOhm™ StrepB), au *Clostridium difficile* (GeneOhm™ Cdiff) ou les infections d'entérocoques résistants à la Vancomycine (GeneOhm™ VanR), de staphylocoques dorés résistants (GeneOhm™ StaphSR) ou encore susceptibles à la Méthicilline (GeneOhm™ MRSA). La détection rapide (≤ 2 heures)⁴⁵ des patients infectés par une bactérie comme le *C.Diff* ou par des organismes résistants à certains médicaments permet d'accélérer la mise en place des mesures de contrôle de l'infection (p.ex. thérapie adéquate, isolement) et ainsi diminuer le taux de mortalité, la durée des séjours et les coûts liés aux soins de santé (BD 2009)⁴⁶.

Plusieurs autres tests seraient en développement pour diverses classes thérapeutiques de médicaments. Par exemple, pour la détection de la résistance et de l'hypersensibilité des antirétroviraux dans le traitement du VIH, pour la détection de la réponse et des effets indésirables de Béta bloqueurs antiadrénergiques, pour la détection des effets indésirables chez les ML et les MU dans le traitement de la schizophrénie et de la dépression, pour guider le dosage du Warfarin et pour accompagner divers médicaments anticancéreux. La majorité des grandes pharmaceutiques (p.ex. Novartis, BMS, AstraZeneca, GlaxoSmithKline) commence progressivement à s'intéresser au domaine et à développer des produits combinés (voir 1.2.2), ou encore elles s'associent à des compagnies diagnostiques afin de développer des tests pour des médicaments déjà commercialisés (Trimark 2007).

⁴⁴ Site Internet du test Oncotype DX : <http://www.oncotypedx.com/> ou voir le site de Genomic Health : <http://www.genomichealth.com/OncotypeDX/Index.aspx?Sid=33>; consulté le 4 septembre 2008.

⁴⁵ Comparativement à 72 heures par d'autres méthodes de détection, www.bd.com; consulté le 4 novembre 2009.

⁴⁶ Pour plus de détails, voir le site Internet de BD (Becton Dickinson) Diagnostics, un leader mondial du diagnostic installé au Québec : www.bd.com; consulté le 4 novembre 2009.

1.2.2 Codéveloppement de médicaments et de tests de PGt

Pour certains auteurs, la PGt et la PGx auront réellement un impact dans la pratique clinique par la commercialisation de produits combinés (combos) (Phillips 2006b). Ces combos correspondent au codéveloppement de tests et de médicaments qui doivent obligatoirement être utilisés conjointement (OECD 2009, SACGHS 2008). Afin de favoriser le codéveloppement de médicaments et de tests de PGt, la FDA a publié en 2005 un modèle⁴⁷ de coordination pour guider les codéveloppements (FDA 2005). Les développements actuels se font particulièrement dans le domaine du cancer. Les exemples les plus connus sont l'Herceptin, le Gleevec et l'Erbix (encadrés 2 (p.27), 3 (p.28) et 4 (p.28)).

Encadré 2 HERCEPTIN

L'Herceptin (Trastuzumab) est un anticorps monoclonal commercialisé (FDA 1998) (Santé Canada 1999) pour les cancers du sein métastasés (administration seule ou en combinaison avec d'autres thérapies). Les femmes (25 à 30 %) ayant une surexpression du gène codant pour le récepteur HER2/neu ont accès à ce médicament (<http://www.herceptin.com>). La détection de la surexpression de HER2, qui provoque une multiplication incontrôlée de cellules, est effectuée avec l'HercepTest, un test d'immunohistochimie ou d'Hybridation In-Situ par Fluorescence (FISH).

L'Herceptin est devenu un des 20 produits *best-sellers* issus des biotechnologies avec des ventes de 3,2 milliards de dollars US en 2007 (TriMark 2007).

⁴⁷ Les lignes directrices « *Drug-Diagnostic Codevelopment – Concept Paper* » de la FDA (2005), renseignent globalement sur les standards de performances analytiques et cliniques, de validité et d'utilité clinique ainsi que d'étiquetage des deux produits codéveloppés. Voir : <http://www.fda.gov/Cder/genomics/pharmacococonceptfn.pdf>; consulté le 4 février 2009.

Encadré 3 GLEEVEC

Le Gleevec (Imatinib) est un inhibiteur de l'activité de la tyrosine kinase pour les patients atteints de leucémie myéloïde chronique diagnostiqués positifs à une défectuosité (fusion des gènes **Bcr** et **Abl** codant pour la tyrosine kinase) du chromosome Philadelphia 15 (LMC-Ph+) (<http://www.gleevec.com>). Ce chromosome active de façon permanente la tyrosine kinase et provoque une division cellulaire rapide et constante. Plus de 80 % des patients positifs à la mutation ont une rémission complète avec Gleevec. Il y a par contre plusieurs effets secondaires et une résistance peut se développer. De plus, les patients ayant une tumeur gastro-intestinale stromale (GIST) (environ 5 000 Américains diagnostiqués par année), avec un génotype particulier (mutation sur l'exon 11 du gène KIT), seraient de bons répondeurs au Gleevec (environ 50 % des patients). Gleevec inhibe la protéine KIT, une tyrosine kinase anormalement exprimée par GIST. Le Gleevec a un statut de médicament orphelin et a reçu le Prix Galien Canada du médicament le plus novateur en 2003 (Novartis 2003). Des ventes de 2,5 milliards de dollars US auraient été enregistrées en 2006 pour Gleevec. La compagnie Genzyme Molecular a développé les tests Bcr-Abl (LMC) et c-KIT (GIST) qui permettent de sélectionner les répondeurs au Gleevec (TriMark 2007).

Encadré 4 ERBITUX

L'Erbix (Cetuximab) a été commercialisé (FDA 2004) (Santé Canada 2005) par BMS en Amérique du Nord (ailleurs par *ImClone Systems Inc.*). Ce médicament ciblé est indiqué dans le traitement des patients ayant un cancer colorectal métastatique exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR). Il doit habituellement être administré avec l'Irinotecan. Un test qui mesure l'expression du EGFR a été développé et doit être utilisé au préalable à l'administration du médicament. Tel que pour l'Herceptin, cette approche aurait favorisé l'approbation accélérée du test et du médicament. Des ventes de \$1.1 milliards USD auraient été enregistrées en 2006 pour Erbitux (Trimark 2007).

1.2.3 Sauvetage de médicaments

Certaines pharmaceutiques ont un médicament ciblé pour lequel la commercialisation est peu satisfaisante ou mitigée. Dans certains cas, une solution envisageable est le développement d'un test de PGt pour accompagner le médicament (Beitelshoes 2006, Morrow 2004, Murphy 2000, Nuffield Council on Bioethics 2003, Robertson 2002). Il arrive effectivement que des médicaments commercialisés soient retirés du marché (phase IV) en raison d'une efficacité insuffisante ou de la présence de graves effets indésirables. L'inefficacité ou les effets indésirables peuvent être expliqués par des variations génétiques chez un groupe d'individus. Dans de tels cas, un test de PGt peut être développé. La molécule retirée sera alors recommercialisée accompagnée du test. Par exemple, Iressa (Gefitinib; AstraZeneca)⁴⁸ un anticancéreux prescrit pour le cancer du poumon non à petites cellules a été restreint d'utilisation (réétiqueté) aux États-Unis parce qu'il n'avait pas une efficacité satisfaisante (FDA 2005). L'Iressa s'avère un médicament ciblé pour les individus ayant une surexpression de EGFR-TK (récepteur du facteur de croissance épidermique-Tyrosine Kinase). Toutefois, seulement certains patients réagissent positivement au médicament (10 %) (TriMark 2007). Suite à des études de PGt, un test de PGt⁴⁹ a été développé pour identifier ces patients : les individus ayant les mutations de l'EGFR-TK (Exon 18-21)⁵⁰ réagissaient positivement suite à la prise du médicament. Le même type d'association a également été rapporté pour Tarceva (Erlonitib) un autre médicament ciblé pour le EGFR-TK (Rudin 2008). De tels sauvetages sont profitables pour les patients et l'industrie, notamment lorsqu'aucune molécule alternative n'est disponible. Dans un tel cas, et malgré les coûts élevés des études de PGt, le retour d'investissement devient possible pour l'industrie (Nuffield Council on Bioethics 2003).

En revanche, peu de compagnies se lancent dans la recommercialisation de médicaments retirés lorsque la cause du retrait a été la mort de patients ou de très graves effets indésirables. Habituellement, le scandale associé à de tels retraits est ultramédiatisé et reste gravé dans la mémoire des patients et de la communauté médicale. Dans de tels cas, les efforts de remise en marché s'avèrent vains (Nuffield

⁴⁸ Approbation accélérée en 2003 (vente de 237 millions de dollars US en 2006) : <http://www.iressa-us.com>; consulté le 4 février 2009.

⁴⁹ Par exemple, le test *EGFR Pharma Dx kit* de la compagnie diagnostique Dakocytomation et le *TheraScreen EGFR29 Mutation Test Kit* de DxS Ltd, ont été commercialisés en Europe (Trimark 2007).

⁵⁰ Un Exon est un fragment de gène dont la séquence d'ADN se retrouve dans l'ARN messager mature après la transcription. Ce fragment est donc le plus souvent codant (Lewis 2004).

Council on Bioethics 2003, Pirmohamed 2004). Toutefois, certains auteurs croient ou se demandent si le Vioxx®, un anti-inflammatoire non-stéroïdien (AINS) de la famille des inhibiteurs de la Cox-2 prescrit pour le traitement de rhumatisme et d'ostéoarthrite, aurait pu être sauvé si des études de PGt avaient été menées (Beitelshees 2006, Daar 2005, Farrell 2008, GEN 2005, Lewis 2005, PWC 2005, Trueman 2005). Le Vioxx® a été retiré du marché compte tenu de graves événements cardiovasculaires (crises cardiaques) provoqués par la prise du médicament à long terme (Beitelshees 2006, Farrell 2008, GEN 2005, Lewis 2005, Trueman 2005). Un autre exemple de médicament retiré du marché, et qui aurait pu être sauvé par un test de PGt, est le Seldane (Terfénadine), un anti-allergique fabriqué par Aventis (Murphy 2000, Trimark 2007). Il a été retiré en 1998 aux États-Unis et en 1999 au Canada⁵¹ dû à des effets indésirables graves (cardiotoxicité : *Long QT Syndrome* et arrhythmies à torsades de pointes potentiellement fatales) causés par un variant du gène CYP3A (FDA 1997, Rangno 1997) chez un petit segment de patients (<0,5 %). Ces effets sont provoqués par l'absence de métabolisme du médicament et son accumulation toxique dans le sang lorsque prescrit en interaction avec l'antibiotique erythromycine aussi métabolisé par le CYP3A (TriMark 2007).

Il serait aussi possible pour l'industrie pharmaceutique de mettre en marché des molécules rejetées en phases II et III en les accompagnant d'un test de PGt (PCAST 2008). Certaines molécules sont rejetées lors des phases II et III d'essais cliniques en raison de leur toxicité trop élevée, et ce, même si leur efficacité s'avère très satisfaisante. La toxicité de ces molécules peut être reliée à un polymorphisme. Les pharmaceutiques seraient susceptibles de reprendre ces molécules et d'effectuer des études de PGt afin de déterminer si effectivement un ou des polymorphismes provoquent cette toxicité. Si tel est le cas, un test de PGt permettrait de détecter ces polymorphismes. Le codéveloppement et la commercialisation de la molécule et du test (combos ou produits combinés) devraient renflouer la perte d'investissement causée par le rejet, notamment lorsqu'il s'agit d'un médicament novateur ou qu'il est seul dans sa classe thérapeutique (Pirmohamed 2004). Selon la FDA (2005), le codéveloppement deviendrait un élément critique pour amener des produits de PGt sur le marché, sauver des molécules d'un retrait en phases II et III et remettre sur le marché certains médicaments retirés.

⁵¹ Seldane avait des ventes de plus de 600 millions de dollars US par année (Trimark 2007).

1.2.4 Surveillance post-commercialisation

Une des applications sur lesquelles misent de plus en plus les agences de réglementation consiste en la surveillance post-commercialisation (pharmacovigilance) de la sécurité des médicaments. En effet, avec l'aide de la PGt, une surveillance accrue en phase IV deviendrait possible par une gestion des notifications d'effets indésirables des médicaments (Atuah 2004, Beitelshes 2006, Brazell 2002, Roses 2002, Severino 2004). Cette application est de plus en plus intéressante depuis la médiatisation de controverses majeures sur la sécurité de médicaments tels que le Vioxx® et certains antidépresseurs⁵² (Beitelshes 2006, Gurwitz 2006, Lesko 2004). Il est connu que des effets indésirables se produisent après la commercialisation d'un médicament et donnent lieu à des notifications (signalement des effets indésirables) auprès des agences de santé. Ces notifications pourraient encourager le génotypage des utilisateurs du médicament afin de détecter si des mutations génétiques sont impliquées dans l'effet indésirable signalé. L'utilisation du médicament pourrait être restreinte aux personnes n'ayant pas le génotype responsable de l'effet indésirable (réétiquetage).

Un bon exemple, est le médicament Ziagen (Abacavir), un inhibiteur de la transcriptase inverse commercialisé par GlaxoSmithKline pour le traitement du VIH⁵³. Cinq à dix pourcent des patients (adultes et enfants) ont des réactions d'hypersensibilité (p.ex. fièvre, éruption cutanée, problèmes digestifs, infarctus du myocarde) ou de tolérance lors de la prise du médicament. Des études de PGt ont été effectuées afin de corréliser ces réactions à un variant génétique (Buchanan 2002, Roses 2002). Les résultats de ces études ont démontré qu'effectivement, ces réactions étaient reliées à l'absence de l'allèle HLA-B*5701. Une autre étude prospective a aussi démontré que l'utilisation d'un test de PGt d'identification du HLA-B*5701 diminuait de près de la moitié le nombre d'individus ayant des hypersensibilités (Mallal 2008). Suite aux résultats de cette étude, la FDA a recommandé aux médecins qu'un test de PGt soit effectué avant l'administration du médicament Abacavir (Roses 2002). La FDA a également demandé à

⁵² Un des exemples est le risque élevé de tentatives de suicide chez les adolescents lors de la prise de Paxil (Paroxetine). Ce risque était connu du fabricant (résultats négatifs d'essais cliniques non publiés), la pharmaceutique GlaxoSmithKline, mais celle-ci n'a pas mise en garde les patients dans la monographie du médicament. GlaxoSmithKline a été poursuivie (et condamnée) par les autorités britanniques pour avoir omis de diffuser cette information. Un jugement aux États-Unis a aussi obligé la pharmaceutique à publier les résultats négatifs des essais cliniques du Paxil (Dyer 2004, Webb 2004).

⁵³ Ventes de 200 millions de dollars US par année (Trimark 2007).

GlaxoSmithKline de modifier l'étiquette du médicament afin d'ajouter l'obligation de faire un test de PGt avant l'écriture de l'ordonnance (FDA 2008). Il existe déjà des tests de PGt pour la détection du HLA-B*5701, soit des *tests maisons* ou des tests commercialisés. Un exemple de test commercialisé est la trousse TRUGENE™ HIV1 de la compagnie Visible Genetics de Toronto (FDA 2001). Ce test permet le génotypage de l'enzyme protéase (codons 1 à 99)⁵⁴ et de l'enzyme transcriptase inverse (codons 40 à 247) afin de détecter les mutations qui confèrent au VIH sa résistance à certains antirétroviraux.

1.3 LE CONTEXTE QUÉBÉCOIS

Il y a beaucoup de recherche et développement (R-D) en génétique et en génomique dans les milieux académiques, publics et privés au Québec et au Canada, particulièrement depuis la formation en 2000 de Génome Québec et des autres centres de génomique provinciaux affiliés à Génome Canada. Ces centres sont des organismes subventionnaires privés à but non lucratif (OSBL). Depuis leur création, 1,4 milliard de dollars CA (cofinancement privé et public : fédéral et provincial) ont été investis dans la recherche génétique-génomique (Génome Canada 2008). Au Québec, ces investissements ont notamment permis de mettre sur pied plusieurs centres technologiques⁵⁵ dont le Centre d'innovation Génome Québec et Université McGill⁵⁶ qui offre de nombreux services de pointe en génotypage, en séquençage et en génomique fonctionnelle ainsi qu'en protéomique et en bioinformatique. En 2006, le Centre de pharmacogénomique Génome Québec et l'Institut de cardiologie de Montréal⁵⁷ qui constitue à la fois un établissement universitaire, un institut clinique et des plateformes technologiques de pointe, a été créé. En termes d'application pour la santé publique, en 2007, les chercheurs du Centre de pharmacogénomique ont collaboré avec les chercheurs d'Héma-Québec⁵⁸ à la création d'un registre permanent

⁵⁴ Un codon est un triplet de nucléotides. Les codons assemblés forment le code génétique (Lewis 2004).

⁵⁵ Un centre technologique est un regroupement sur un même site d'équipements et de ressources humaines destinés à offrir à une communauté d'utilisateurs des ressources technologiques validées et complémentaires pour la réalisation de projets scientifiques. Les centres technologiques Génome Québec offrent des services selon les technologies développées par ceux-ci. Voir : www.genomequebec.com; consulté le 4 février 2009.

⁵⁶ Site Internet du Centre d'innovation Génome Québec et Université McGill :

<http://www.genomeQuebecplatforms.com/mcgill/home/index.aspx>; consulté le 4 février 2009.

⁵⁷ Site Internet du Centre de pharmacogénomique Génome Québec et Institut de cardiologie de Montréal :

<http://www.pharmacogenomics.ca>; consulté le 4 février 2009.

⁵⁸ Héma-Québec est une organisation nationale qui a pour mission : « de fournir des composants et des substituts sanguins, des tissus humains et du sang de cordon pour répondre aux besoins de la population québécoise; d'offrir et développer une expertise, des services et des produits spécialisés et novateurs dans les domaines de la médecine

de 22 000 donneurs génotypés pour plusieurs groupes sanguins. Ce registre permettra le repérage, plus rapidement et efficacement, de sang compatible pour certains patients ayant un profil sanguin particulier (Héma-Québec 2007).

En février 2008, le Centre d'excellence en médecine personnalisée a été créé grâce à un investissement de 22 millions de dollars CA de Génome Québec, de l'Institut de cardiologie de Montréal et des programmes des Centres d'excellence du gouvernement du Canada (Phillips 2008). Des chercheurs du Québec participent également au projet international HAPMAP⁵⁹, une carte publique d'haplotypes⁶⁰ permettant l'étude des variations génétiques associées aux maladies et à la réponse aux médicaments. De nombreux projets de recherche fondamentale sont aussi subventionnés par les organismes publics canadiens tels que les IRSC (Instituts de recherche en santé du Canada), les CRC (Chaires de recherche du Canada), le FCI (Fondation canadienne pour innovation) et le CRSNG (Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada) ainsi que par des organismes québécois tels que le FRSQ (Fonds de la recherche en santé du Québec). Par le biais du FRSQ, des réseaux thématiques peuvent être financés, par exemple le RMGA (Réseau de médecine génétique appliquée). Le Canada et le Québec ont également un bassin de chercheurs de pointe responsables de la conduite de ces projets.

Des médicaments ciblés ou produits combinés (combos test-médicament) ainsi que des *tests maisons* constituent actuellement la majorité des applications de PGt disponibles. L'Herceptin a été commercialisé en 1999 au Canada. Le Gleevec (patients avec leucémie myéloïde chronique-Ph+) ainsi que l'Iressa (traitement du cancer du poumon non à petites cellules – avec condition spécifique) ont été commercialisés en 2003 alors que le test TRUGENE™ HIV1 a été commercialisé en 2001. Cinq tests de détection rapide GeneOhm™ de BD Diagnostics ont aussi été commercialisés entre 2006 et 2009 (StrepB, 2006; MRSA, 2006; Cdiff, 2008; StaphSR, 2008; VanR, 2009). Selon la banque de données officielles de Santé

transfusionnelle et de la greffe de tissus humains ». Voir : <http://www.hema-quebec.qc.ca/francais/index.htm>; consulté le 3 mars 2008.

⁵⁹ Pour HAPMAP, voir : <http://www.hapmap.org/thehapmap.html.en>; consulté le 4 février 2009.

⁶⁰ Un haplotype se définit par l'ensemble des différents allèles de gènes présents et génétiquement liés sur un même chromosome (Lewis 2004). En des termes plus vulgarisés, il s'agit de la moitié du génotype (ensembles de gènes) provenant soit du père ou de la mère.

Canada (www.mdall.ca)⁶¹ qui répertorie les instruments médicaux homologués⁶², aucun autre test de PGt n'est vendu au Canada.

Quant aux *tests maisons*, les services de PGt sont offerts dans le milieu hospitalier mais ces services ne font pas partie de la pratique courante et se font sur demande de médecins qui connaissent l'existence de ces tests. Quelques entreprises et centres de recherche offrent des services de génotypage ou de PGt : par exemple, les entreprises privées Warnex⁶³ et Roche Diagnostics Canada, le Centre d'innovation Génome Québec - Université McGill et le Centre de pharmacogénomique Génome Québec - Institut de cardiologie de Montréal ainsi que certains laboratoires académiques. Une division des laboratoires médicaux de Warnex sert aussi de laboratoire central pour les analyses de PGt pour plusieurs études cliniques (anticancéreux et anti-infectieux) de la pharmaceutique Schering-Plough Canada (Warnex 2007).

Au niveau hospitalier, le Québec a déjà été un précurseur en ce qui concerne les services génétiques (MSSS 2005). Toutefois, depuis une trentaine d'années, le Québec n'est plus un chef de file quant aux services génétiques et a accumulé un retard considérable comparativement, par exemple, à l'Ontario (MSSS 2005)⁶⁴. Le budget accordé aux services génétiques hospitaliers (2001-2002) était de 1,82 \$ CA par habitant (13,5 millions de dollars) comparativement à 3,49 \$ CA par habitant (41,4 millions de dollars) pour l'Ontario (MSSS 2005). Les services de génétique clinique du système de santé publique québécois manquent aussi de spécialistes, avec un généticien par 400 540 habitants (pour une population de 7 410 000 habitants) (2001-

⁶¹ Cette banque de données (www.mdall.ca) est mise à jour en temps réel et consiste en la seule information publique quant à la disponibilité des tests génétiques commercialisés au Canada. La recherche dans la banque de données nécessite la connaissance du nom ou du numéro de l'entreprise, de l'homologation ou de l'instrument (test). Il est donc impossible de faire une recherche par type d'application (p.ex. PGt). De plus, les demandes d'homologation en cours d'évaluation ne figurent pas dans cette banque. À titre comparatif, la FDA affiche sur son site Internet les demandes en cours et les demandes approuvées.

⁶² L'homologation est la certification conforme d'un produit à une norme ou à une réglementation, ceci dans le but d'une commercialisation (Santé Canada).

⁶³ Site de Warnex : www.warnex.ca, consulté le 4 février 2009.

⁶⁴ Pour appuyer une telle affirmation (le retard du Québec), le MSSS base son analyse sur des documents produits au cours de la dernière décennie. Par exemple, le rapport Pinsky (1994) du comité consultatif en génétique humaine, le rapport sur les laboratoires de médecine génétique (1998), les recommandations de l'AMGQ (Association des médecins généticiens du Québec) (1999-2000), le Plan d'action du groupe sectoriel d'expertise sur l'organisation des services de laboratoire de médecine génétique (1998), divers rapports sur le dépistage du syndrome de Down (CETS 1999, AETMIS 1998, comité d'experts 2004) ainsi que des documents sur les services génétiques de l'Ontario et du Royaume-Uni auxquels le Québec est comparé. En résumé, les auteurs des documents du Québec constatent les éléments suivants au niveau des services génétiques du système de soins québécois : une gestion d'ensemble éclatée et un manque de coordination des services génétiques, problème de continuité et d'accessibilité aux services, retard dans la prestation des services déjà bien implantée ailleurs, pénurie d'effectifs et difficultés de recrutement, lacunes dans le domaine de l'assurance et du contrôle de la qualité des laboratoires et enfin manque d'appui de la part des autorités locales et gouvernementales.

2002), ce qui se révèle en dessous de la norme de l'OMS (Organisation mondiale de la santé) qui est d'un généticien pour 200 000 habitants (MSSS 2005).

1.4 LES BARRIÈRES DE TRANSLATION DES TESTS DE PGt

« Genomic medicine has generated many expectations with regard to the advent of "personalised medicine" and "individualised prescriptions", fuelled by the pace of technological advances in genotyping; enthusiasts extrapolating beyond small proof of principle and retrospective studies; and a few apparent success stories, such as the treatment of breast cancer with trastuzumab (Herceptin) and of HIV with abacavir (Ziagen). But the promise of pharmacogenetics has largely remained unfulfilled. »
(Tucker 2004).

Il a déjà été mentionné que l'arrivée de la PGt dans la clinique ne s'est pas produite tel qu'annoncé dans les médias lors du PGH. Alors qu'elle devrait déjà faire partie de la pratique courante, l'utilisation réelle des tests de PGt dans la pratique clinique est faible (Gurwitz 2009, Hogarth 2006, Lesko 2007, Swen 2007, Tucker 2004). Bien que plusieurs tests soient actuellement disponibles, il semble que leurs disponibilités ne soient pas un gage d'adoption. Lors d'une étude qualitative⁶⁵ aux États-Unis, TriMark (2007) s'est penché sur l'utilisation actuelle de certains tests de PGt dans la pratique clinique. Selon les répondants à cette étude, le combo Herceptin-HercepTest serait utilisé par 73 % des médecins dans la pratique, l'AmpliChipCYP450 par 44 %, les tests de détection de la réponse aux antirétroviraux par 41 % (VIH) et aux antidépresseurs par 14 % des médecins. Une autre étude qualitative⁶⁶ réalisée en 2005 par le *Joint Research Center-Institute for Prospective Technological Studies* (JRC-IPTS) pour la Commission européenne, a démontré que seulement 12 % des médecins utilisent toujours le test de PGt du TPMT pour les thiopurines, 35 % l'utilisent parfois et 53 % jamais. Quant au test de diagnostic préalable à l'administration d'Herceptin, 84 % des médecins (n=77) l'utilisent couramment. Toutefois, malgré la notice d'obligation dans la monographie d'effectuer un test avant toute ordonnance de l'Herceptin, 8 % des médecins n'administrent jamais le test avant de prescrire l'Herceptin et 8 % ne le font que parfois. Parmi les différents facteurs de non-adoption par ces répondants, on note l'incertitude quant à la validité, l'utilité clinique, le remboursement des tests, le manque d'éducation génétique des médecins

⁶⁵ Entretiens avec des représentants (ventes et marketings, PDGs, vice-présidents et fondateurs) de l'industrie du marché de la médecine personnalisée (Trimark 2007).

⁶⁶ Pour cette partie de l'étude, des questionnaires en ligne ont été effectués avec des médecins (n=111) dans quatre pays européen (Allemagne, Royaume-Uni, Irlande et Pays-Bas) (Zika 2006).

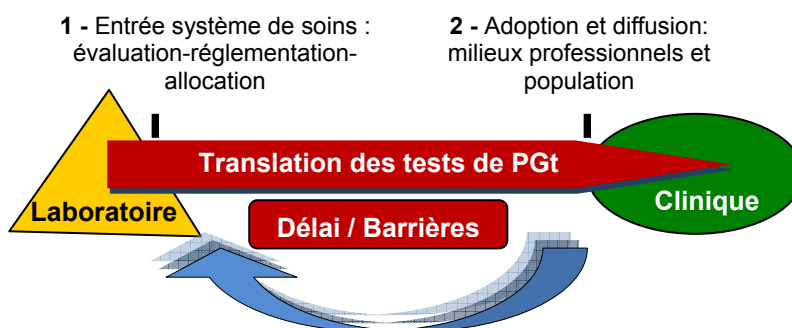
quant à l'interprétation des données, les difficultés de communication avec les laboratoires et les questions éthiques en regard des données génétiques (Zika 2006). D'autres auteurs et organismes au niveau international se sont intéressés aux barrières d'adoption, d'utilisation et de translation des tests de PGt dans la pratique clinique courante (Carlson 2009, Ingelman-Sundberg 2004, Jai 2004, Meyer 2004, Moridani 2009, Nebert 2004, Nuffield Council on Bioethics 2003, OECD 2009, PCAST 2008, Phillips 2008, SACGHS 2008, Swen 2007, The Royal Society 2005). Ces barrières se situent surtout au niveau de deux étapes importantes du stade 2 (T2) de la translation⁶⁷ d'une technologie du laboratoire vers la clinique (communément appelé « *bench to bedside* ») (Graham 2007, Larkin 2007, Sussman 2006, Westfall 2007). Ces étapes sont décrites ci-dessous et schématisées à la Figure 4 (p.36) :

Étape 1 – L'entrée dans le système de santé (mécanismes d'évaluation, de réglementation et d'allocation des ressources).

Étape 2 – L'adoption et la diffusion des tests dans les milieux professionnels (pratique clinique) et la population.

Figure 4

Schématisation des deux étapes du continuum de translation (stade 2)
d'une technologie du laboratoire vers la clinique



⁶⁷ Il existe divers modèles de translation dont la majorité compte deux stades différents (Khoury 2007, Ozdemir 2007, Sussman 2006, Westfall 2007). Le stade 1 (T1) correspond à la translation d'une découverte en recherche fondamentale incluant les études préclinique pour informer le développement et la validation d'une intervention dans les essais cliniques (phases I-III). Le stade 2 (T2) correspond à la translation de l'intervention de la recherche clinique vers la pratique clinique, la santé publique et les politiques (Irvin 2007, Sussman 2006, Westfall 2007). Dans cette thèse, seules les deux étapes du stade T2 seront évaluées (Figure 4, p.36). Il existe plusieurs barrières lors du stade T1 mais leur analyse nécessiterait une thèse en soi. À noter que le *National Cancer Institute* nomme le stade T1 : la « translation précoce », <http://www.cancer.gov/trwg/TRWG-definition-and-TR-continuum>; consulté le 4 février 2009.

Dans la Figure 4, l'étape 1, qui est initiée dans le laboratoire, consiste à l'entrée dans le système de santé d'un test de PGt. L'étape 2, qui se termine à la clinique, représente l'adoption et la diffusion du test dans la pratique clinique. La flèche rouge démontre que ces étapes se font en continuum. La flèche bleue, qui va de la clinique au laboratoire, explique que le processus de translation est bidirectionnel bien qu'il est décrit comme un aller simple « *du laboratoire vers la clinique* ». L'aller-retour vient du fait que les scientifiques développent de nouveaux outils pour la pratique des cliniciens, mais que ceux-ci nourrissent aussi le processus de recherche par leurs observations sur les problèmes qu'ils rencontrent dans leur pratique (Ginexi 2006, Graham 2007, Marincola 2003).

Selon Curry (2008), le concept de translation serait né il y a quinze ans. Les problèmes de translation ne sont donc pas réservés aux tests de PGt et demeurent un sujet de plus en plus récurrent dans la littérature, particulièrement au niveau des applications issues de la génétique-génomique (Ginexi 2006, Khoury 2006, Lenfant 2003). Selon Lehoux (2008) 50 à 90% des innovations, de façon générale, ne se rendent jamais en clinique. Au niveau de la PGt, les barrières qui feraient obstacle⁶⁸ à sa translation se résument ainsi dans la littérature : absences ou incertitudes législatives, scientifiques, professionnelles et éthiques, débats suscités par les intérêts diversifiés des nombreux acteurs impliqués, résistances de certains acteurs (p.ex. industries, décideurs, professionnels, population) ainsi que le manque de connaissances en génétique des médecins, des décideurs et de la population. Ces barrières et les enjeux associés aux deux étapes de translation seront exposés dans les sections qui suivent. Enfin, les questions éthiques liées à l'information génétique seront présentées.

1.4.1 Les barrières reliées à la 1^{re} étape de translation : l'entrée des tests de PGt dans le système de santé

Dans cette section, les barrières reliées à l'évaluation, la réglementation et l'allocation des ressources des tests de PGt à leur entrée dans le système de santé seront brièvement exposées. Ces barrières expriment globalement les absences ou les incertitudes législatives et scientifiques associées aux tests de PGt lors de cette étape.

⁶⁸ En anglais : « *Development-to-delivery gaps* » (Kerner 2006) ou « *Research-to-practice gaps* » (Ginexi 2006).

1.4.1.1 La réglementation et l'évaluation des tests de PGt

Les obstacles majeurs qui réfèrent à la réglementation et à l'évaluation des tests sont les suivants : l'encadrement normatif distinct entre les tests commercialisés et les *tests maisons*, l'encadrement complexe, non harmonisé et non spécifique à la génétique (et PGt) des *tests maisons*, le manque d'évaluation des *tests maisons*, *a priori*, et par des autorités externes.

L'encadrement normatif des tests et des laboratoires : Actuellement, au Canada, aux États-Unis ou en Europe, il n'existe aucune réglementation dédiée spécifiquement aux tests de PGt. Les tests de PGt et les tests génétiques sont catégorisés par les instances gouvernementales comme « instruments diagnostics *in vitro* (IVD) », au même titre que tous les tests diagnostics (Deschênes 2005, Petit 2008). Avant leur commercialisation sous forme de trousse (« kits »), ces tests suivent le processus d'évaluation des IVD selon les agences de santé responsables : Santé Canada pour le Canada, la FDA pour les États-Unis et la EMEA pour l'Europe. Par contre, les *tests maisons* développés par des laboratoires dans un but expérimental ou dans un but commercial, ne sont pas assujettis à une évaluation par des agences de santé étant donné qu'ils ne sont pas commercialisés mais offerts sous formes de « services »⁶⁹. L'encadrement normatif principal pour ces *tests maisons* est celui qui s'applique aux laboratoires qui offrent les services, il s'agit d'évaluer les performances de ces laboratoires. Or au Canada, les tests commercialisés sont sous juridiction fédérale alors que les « services de laboratoires » (*tests maisons*) sont sous juridiction provinciale. Ainsi, l'encadrement des services de laboratoires est très complexe⁷⁰ et non harmonisé entre les provinces (Deschênes 2005, Li 2009, Petit 2008). Les performances des laboratoires sont estimées selon l'accréditation⁷¹ et les contrôles

⁶⁹ Un *test maison* ne peut être vendu (il n'est ni homologué ni commercialisé), seul le service (génomique pour la PGt) peut être vendu ou offert dans un laboratoire privé ou public.

⁷⁰ Tel que mentionne Deschênes (2005) : « Au niveau provincial, l'encadrement des services de tests génétiques est difficile à cerner, ils ne font pas l'objet d'une attention particulière » (p.75)

⁷¹ L'accréditation est une procédure d'évaluation externe qui permet la reconnaissance officielle, par une agence gouvernementale, de la compétence d'un laboratoire. Cette évaluation est faite par des professionnels indépendants qui examinent chacun des aspects des opérations et des pratiques du laboratoire afin d'assurer la sécurité et la qualité des tests (Li 2009, Petit 2008). Au Québec, les organismes d'accréditation sont les suivants : 1) le Conseil canadien d'agrément des services de santé (CCASS) pour les services de santé offerts dans les laboratoires publics (Li 2009, Petit 2008); voir www.ccass.ca; consulté le 4 novembre 2009; 2) le Bureau de normalisation du Québec (BNQ) de par son accord avec le Conseil canadien des normes (CCN)⁷¹ permet à la fois d'acquérir la reconnaissance du BNQ et l'accréditation du CCN par le biais du programme d'accréditation des laboratoires — Canada, mieux connu sous le nom de PALCAN (CCN 2008); <http://www.scc.ca/fr/index.shtml>; consulté le 4 novembre 2009. Le CCN (et le BNQ au Québec) évalue également la conformité des instruments médicaux (dont les IVD) du Canada aux exigences internationales ISO13485 (2003) de gestion de la qualité de fabrication (Santé Canada 2007). Cette exigence de conformité est obligatoire depuis mars 2006 pour tous les laboratoires publics ou privés de biologie médicale du Canada. Outre l'accréditation par ces organismes, les laboratoires peuvent acquérir une accréditation par le biais

d'assurance qualité (AQ)⁷² interne et externe (Netzer 2004). L'accréditation assure que les opérations et les pratiques de laboratoires sont en place et les contrôles d'assurance qualité permettent notamment d'évaluer si ces opérations et pratiques sont efficaces. Toutefois, les provinces de l'Ontario et de la Colombie-Britannique sont les seules au Canada à offrir un programme d'accréditation et de contrôle externe spécifique à la génétique (« cytogénétique »)⁷³ (Deschênes 2005, Petit 2008). De plus, la catégorie « tests génétiques » est seulement reconnue dans la province de l'Ontario (« cytogénétique ») comme champ d'activités⁷⁴ d'un laboratoire.

L'évaluation des tests : La distinction de l'évaluation des tests commercialisés et maisons est extrêmement importante. L'évaluation des tests commercialisés se fait *a priori* (avant l'utilisation des tests) et porte sur la validité analytique et clinique des tests, alors que l'évaluation des *tests maisons* porte sur la validité analytique des tests et les performances du laboratoire⁷⁵. Habituellement, l'estimation complète de la qualité d'un test diagnostic nécessite l'évaluation de sa validité analytique (sensibilité et spécificité)⁷⁶, de sa validité clinique (valeur prédictive)⁷⁷ et de son utilité clinique (réalité clinique)⁷⁸ (Burke 2002, 2009, CDC 2009⁷⁹). L'évaluation de la validité

d'autres entités, par exemple CLIA (*Clinical Laboratory Improvement Amendments*, 1988) ou CAP (*College of American Pathologist*).

⁷² Les programmes de contrôle d'assurance qualité ont pour but de garantir la meilleure qualité possible des résultats des tests (p.ex la validité analytique). Il s'agit surtout d'effectuer des contrôles au hasard sur des échantillonnages. Le contrôle interne est effectué par le laboratoire qui offre les services, alors que le contrôle externe est soumis à une évaluation indépendante effectuée à l'extérieur du laboratoire qui offre les services (Petit 2008). Au Québec, le MSSS a confié au Laboratoire de santé public du Québec (LSPQ) le mandat des contrôles externes pour les tests biologiques. Le LSPQ aligne son évaluation sur les critères de références de CAP et CLIA pour les tests de microbiologie, biochimie, hématologie et pathologie. Outre le LSPQ, les laboratoires peuvent participer à divers programmes de contrôles de qualité externes au Canada ou à l'international (p.ex les programmes CAP).

⁷³ Au niveau international, CAP aux États-Unis offre un programme de contrôle de qualité spécifique aux tests de PGt, ainsi que EuroGeneTest en Europe. Pour la liste de certains programmes de contrôle d'assurance qualité spécifique aux tests de PGt, voir sur le site du CDC (Center for Disease Control and Prevention) : <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5806a4.htm>; consulté le 3 novembre 2009.

⁷⁴ Avant d'ouvrir un laboratoire, celui-ci doit demander un permis selon son champ d'activités (domaine d'exploitation du laboratoire). Au Canada, seul l'Ontario offre un permis d'exploitation spécifique pour les tests génétiques (catégorisé « cytogénétique »). Au Québec, les tests génétiques ne font pas partie d'un champ d'activités reconnu mais sont inclus dans le champ d'activités « biochimie ». Toutefois, le laboratoire doit soumettre avec sa demande de permis une liste des types d'analyses ou d'examen qui seront offerts dans le laboratoire (Deschênes 2005, Petit 2008).

⁷⁵ Ainsi, tel que Deschênes (p.75, 2005) le mentionne : « si l'octroi du permis des laboratoires se fait *a priori*, le contrôle de qualité des tests se fait *a posteriori*, en effectuant des contrôles au hasard sur des échantillonnages. Il ne s'agit donc pas d'un véritable contrôle préalable à l'offre de services... ».

⁷⁶ **Validité analytique** : le variant analysé par le test est bien celui identifié par le laboratoire qui effectue le test. La sensibilité correspond à la capacité d'afficher un résultat positif lorsque le polymorphisme attendu est présent (test positif). La spécificité correspond à la capacité d'afficher un résultat négatif lorsque le polymorphisme est absent (test négatif). Une faible validité analytique produira de nombreux faux positifs et faux négatifs (voir le Tableau V, p.40) (Burke 2002a, 2009, Hogarth 2006).

⁷⁷ **Validité clinique** : le résultat du test est bien celui prédit. Pour les tests de PGt, la validité clinique mesure la force de la corrélation entre le génotype et le phénotype, ce que l'on nomme la « valeur prédictive ». La valeur prédictive varie selon les performances du test, la pénétrance du génotype et l'intention d'utilisation (un biomarqueur comme le CYP2D6 réfère à une seule intention malgré le fait qu'il est impliqué dans la réponse de plusieurs médicaments), elle dépend donc du patient testé. Pour évaluer la validité clinique, le test doit être comparé à une méthode de référence ou à un diagnostic clinique et elle dépend de la prévalence de la maladie (Burke 2002a, 2009, Hogarth 2006).

⁷⁸ **Utilité clinique** : évaluation du test dans la réalité de la pratique afin de voir si celui-ci améliore réellement un résultat de santé. Certains critères génériques ont été suggérés pour juger de l'utilité de la PGt : la disponibilité du test,

analytique et clinique des tests, c'est-à-dire de leur sécurité et efficacité⁸⁰ est déterminante pour les tests diagnostics. En effet, comparativement aux médicaments qui peuvent être efficaces même si toxiques, l'efficacité et la sécurité d'un test diagnostic sont interreliés (Hogarth 2006). Un test qui est inefficace, donc avec une faible valeur prédictive, sera nécessairement non sécuritaire compte tenu des dangers potentiels de faux positifs et négatifs (Hogarth 2006). Le Tableau V (p.40) décrit ce que signifie la détection des faux positifs ou négatifs pour des tests de PGt.

Tableau V

Distinction entre les faux positifs
et les faux négatifs d'un test de PGt

	PORTEURS	NON PORTEURS
Tests positifs	Vrais positifs (VP) Détection des polymorphismes (génotypes) lorsque présents (porteurs détectés)	Faux positifs (FP) Détection de polymorphismes qui n'existent pas (faux porteurs)
Tests négatifs	Faux négatifs (FN) Ne détecte aucun polymorphisme alors que celui-ci est présent (porteurs non détectés)	Vrais négatifs (VN) Ne détecte aucun polymorphisme lorsque celui-ci est absent (non porteurs)

Source : SACGHS 2008

Tel que mentionné, dans les faits, seuls la validité analytique et clinique des tests commercialisés sont évalués par des instances gouvernementales (à l'externe). Pour les *tests maisons*, au Canada et en Europe, seule leur validité analytique est évaluée, et ce, à l'interne, directement par le laboratoire qui développe le test. Aux États-Unis, le système CLIA (*Clinical Laboratory Improvement Amendments*, 1988)⁸¹, sous la responsabilité du CMS (*Center for Medicare & Medicaid Services*) de la FDA, permet d'avoir une évaluation de la validité analytique des *tests maisons* externe et harmonisée. Quant à la validité clinique, quelques laboratoires l'évaluent à l'interne, mais cette procédure n'est pas obligatoire. Aux États-Unis, certains états individuels,

l'objectif de traitement, les alternatives de traitements disponibles, le nombre de patients dans la population, le nombre d'effets indésirables qui peuvent être évités et finalement la rapidité du diagnostic. Toutefois, il n'y a pas de consensus et de lignes directrices établis à ce niveau (Burke 2002a, 2009, Hogarth 2006, Webster 2004).

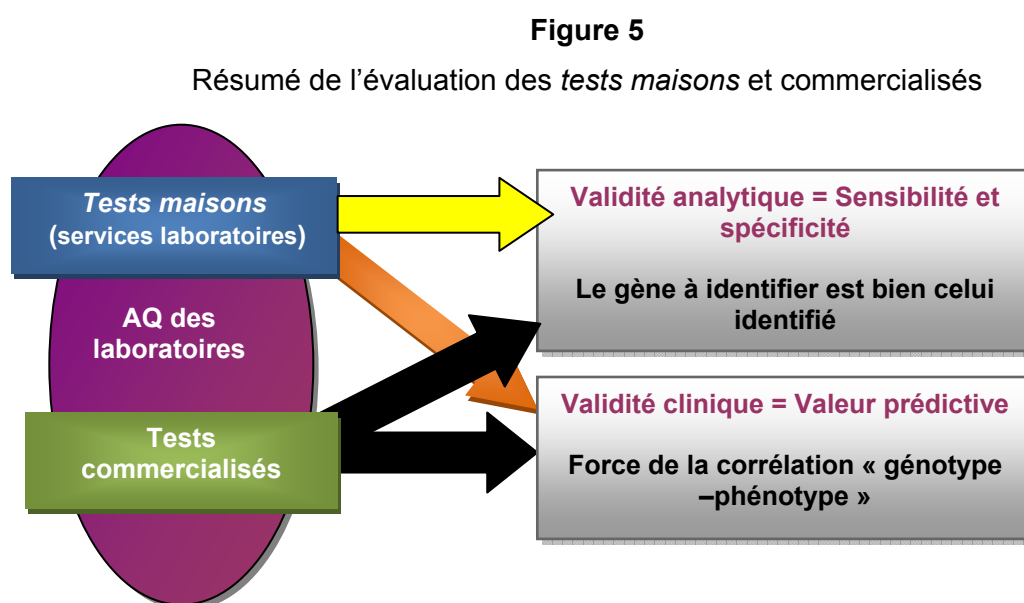
⁷⁹ Pour divers détails sur les facteurs d'évaluation spécifique des tests génétiques, voir le site du CDC aux États-Unis (Center for Disease Control and Prevention) : <http://www.cdc.gov/genomics/gtesting/ACCE/FBR/index.htm>; consulté le 12 novembre 2009.

⁸⁰ La sécurité et l'efficacité caractérisent les niveaux de risques potentiels d'un test pour l'obtention d'une approbation de commercialisation. Certains niveaux de risques demandent des évaluations de pré-commercialisation complètes (validité analytique et clinique), d'autres ne demandent aucune évaluation (Santé Canada 1998). Voir Tableau XIX, p. 127.

⁸¹ Pour CLIA voir : <http://www.fda.gov/cdrh/clia/>; consulté le 4 février 2009.

par exemple l'État de New York, demande d'évaluer la validité clinique en plus de CLIA. L'assignation CAP (*College of American Pathologist*)⁸², équivalente à CLIA, demande également des données de validité clinique lors de l'inspection des laboratoires tous les deux ans. Enfin, l'utilité clinique est rarement évaluée, autant pour les *tests maisons* que commercialisés (Melzer 2003, OECD 2009, SACGHS 2008).

La Figure 5 (p.41) illustre les différences d'évaluation des *tests maisons* (services de laboratoires) et commercialisés.



Légende : *Flèche jaune* : évaluation interne obligatoire effectuée par les laboratoires; *Flèche orange* : évaluation interne non obligatoire effectuée par les laboratoires; *Flèches noires* : évaluation externe obligatoire effectuée par les instances gouvernementales; AQ : assurance-qualité.

La Figure 5 (p.41) schématise la situation actuelle d'évaluation des IVD au Canada. Les *tests maisons* ne sont pas évalués par des agences de réglementation au niveau de leur validité analytique et clinique. Toutefois, la validité analytique est évaluée par le fabricant (laboratoire), par les procédures standards d'accréditation et d'assurance qualité (AQ). Les tests commercialisés sont évalués pour leur validité analytique et clinique par les agences

⁸² Pour CAP voir : <http://www.cap.org/apps/cap.portal>; consulté le 4 février 2009.

gouvernementales de réglementation (Santé Canada) avant d'être commercialisés.

Le manque d'évaluation *a priori* des *tests maisons* et d'harmonisation entre l'évaluation des *tests maisons* et commercialisés constitue, pour plusieurs auteurs, un problème majeur et persistant pour le domaine du diagnostic, un problème qui se verrait exacerbé par la demande croissante de tests de PGt (Freund 2002, Hogarth 2006, Melzer 2005, UK PSG 2006, Webster 2004). En effet, la majorité des tests de PGt utilisés actuellement sont des *tests maisons* et non des tests commercialisés; ces derniers sont peu nombreux, ne sont pas remboursés par les tiers payeurs ou demeurent très onéreux. Au Canada (Deschênes 2005, Li 2009, Petit 2008) et au Québec (MSSS 2005) divers auteurs recommandent de mettre en place à un niveau interprovincial un mécanisme formel d'évaluation des *tests maisons* avant leur utilisation. Les représentants de l'industrie interviewés par la firme TriMark (2007) croient qu'une évaluation de la validité et de l'utilité clinique par des autorités gouvernementales devrait être obligatoire pour tous les tests de PGt afin d'assurer une utilisation sécuritaire et efficace de ces tests. Pour ce faire, les approches d'évaluation des *tests maisons* et commercialisés devraient être harmonisées (Phillips 2006b, Webster 2004, Weinshilboum 2004). La FDA discute de cette possibilité depuis plusieurs années, mais aucune ligne directrice concrète n'a encore été publiée (SACGHS 2008). Néanmoins, certains auteurs croient que la publication en 2007 du guide de la FDA sur les IVD multivariés (*Draft Guidance Document for in vitro Diagnostic Multivariate Index Assays* (IVDMIA)⁸³), représente un début de réglementation des *tests maisons* (Evans 2007). En effet, certains IVDMIA sont des *tests maisons* et ceux-ci doivent être évalués pour leur validité analytique et clinique tout comme c'est le cas pour des IVD commercialisés.

Quoi qu'il en soit, selon une étude de Phillips (2006a)⁸⁴, il y a consensus dans la littérature sur le besoin actuel de réglementations afin de permettre le développement

⁸³ Les IVDMIA (FDA 2007) sont des tests qui mesurent soit : les valeurs de plusieurs variables d'un individu (p. ex. « *classification* », « *score* », « *index* », etc.), un génotype (corrélé à un phénotype), la détermination d'un nombre de copies de chromosomes (gain ou perte), des mesures standards biologiques ou des CDS (« *Clinical Decision Support* »). Voir : <http://www.fda.gov/cdrh/oivd/guidance/1610.pdf>, consulté le 4 février 2008.

⁸⁴ Analyse de discours d'experts de l'industrie, des gouvernements et du milieu académique sur la régulation de la PGt aux USA. Ces discours ont été collectés dans multiples sources documentaires anglophones (n= 210) (1998 - 2005). La recherche des documents a été effectuée dans diverses bases de données telles que Pubmed, le portail Web de la FDA, ProQuest Newspaper (c.-à-d. *Wall Street Journal*, *New York Times* et *Los Angeles Times*) et Google avec plusieurs mots clés : *FDA*, *PGt*, *legislation*, *jurisprudence*, *genomics*, *genetic screening*, *mutation*, *genetics*, *molecular Dx techniques*, *policy making*. Un tiers des articles de l'échantillon représentait des articles écrits par la FDA, un autre tiers des journaux révisés par des pairs et le dernier tiers consistait en des rapports et autres documents trouvés sur Internet. Les thèmes d'analyses étaient les suivants : 1) rationalité et structure de la régulation de la PGt; 2) régulation

de la PGt. Il est clair pour les auteurs que la réglementation constitue un des facteurs clés de la translation d'une nouvelle technologie. Les études démontrent également que la réglementation de la PGt s'avère complexe et que des expertises et de nouvelles approches de réglementation doivent être développées afin de répondre à cette complexité. Selon les écrits, la FDA, par le développement de plusieurs initiatives ciblées, serait l'agence la plus proactive. Toutefois, d'après une étude de Hogarth (2006) sur les réglementations de la PGt dans divers pays⁸⁵, la proactivité de la FDA quant à la réglementation de la PGt ne plaît pas à tous les acteurs. En effet, des représentants de l'industrie pharmaceutique interviewés dans cette étude considèrent que de se lancer dans la PGt « va au-devant de la science ». Selon eux, la lenteur du développement de la PGt, comparativement à ce qui a été annoncé, rend prématurée sa réglementation. Les représentants de l'industrie diagnostique souligneraient, quant à eux, le manque de considération des législateurs pour le diagnostic comparativement à l'industrie pharmaceutique qui reçoit toute l'attention des gouvernements (Hogarth 2006). Pourtant, l'industrie diagnostique constitue un élément crucial dans le développement de la PGt.

1.4.1.2 L'allocation des ressources

Les systèmes de remboursement et d'évaluation de coût-efficacité des tests de PGt sont quelque-unes des barrières que l'on retrouve au niveau de l'allocation des ressources.

□ Remboursement

L'accès à une innovation dépend directement de la couverture de celle-ci par le système de santé et les assureurs privés (Hogarth 2006). Selon Buchanan (2002), Hudson (2009), Phillips (2004b) et Zika (2006), le remboursement joue un rôle déterminant dans le futur de la PGt. Le remboursement d'un test encourage le fabricant à commercialiser son test, les professionnels à les adopter plus rapidement

des tests de PGt; 3) régulation de l'application de la PGt en milieu de pratique; 4) régulation des données de PGt; 5) régulation du cycle de vie d'un produit. Le cadre d'analyse de diffusion de la technologie a été utilisé pour identifier les enjeux rencontrés par la FDA quant à l'application de la PGt (Phillips 2006a).

⁸⁵ Entretiens et *focus groups* avec des régulateurs, des représentants de l'industrie, des cliniciens, des patients et des législateurs (n=150). L'étude, commandée par Santé Canada, avait pour objectif de comparer la façon dont les régulateurs d'autres pays adaptent les modèles traditionnels de régulations et de déterminer ce que requiert l'avancement de la PGt. Les thèmes suivants ont été analysés : 1) la PGt dans le développement de médicaments (R-D); 2) les modèles d'essais cliniques avec la PGt; 3) le codéveloppement de tests et de médicaments et; 4) l'utilisation de *tests maisons* de PGt (Hogarth 2006).

et les patients à y avoir accès et à en faire la demande (SACGHS 2006, 2008). Une des motivations suggérées par certains auteurs ou organismes pour attirer l'industrie (pharmaceutique ou diagnostique) vers la médecine personnalisée serait l'établissement de plans de remboursement favorables (Deverka 2008, Issa 2007, Murphy 2006, SACGHS 2006, 2008). Selon ces auteurs, des investissements dans le développement de tests de PGt ne se feront qu'en prévision d'un retour intéressant sur l'investissement ou du moins proportionnel au coût investi. Les cent-dix experts ayant participé⁸⁶ à l'étude du *President's Council of Advisors on Science and Technology* (PCAST) (2008) ont souligné ce problème comme un des plus gros défis d'adoption des outils de médecine personnalisée, qu'ils soient commercialisés ou maisons. Selon les répondants, tous les tests diagnostics (IVD) sont remboursés comme de simples procédures de laboratoire. Pourtant, les tests génétiques et de PGt impliquent des dépenses de laboratoire et d'analyses beaucoup plus importantes que des tests biochimiques. De plus, tout comme dans le développement des médicaments, le remboursement doit supporter les coûts des essais cliniques, ceux-ci sont très élevés dans le cas de la PGt.

En fait, les défis sont énormes, car même si un test a été évalué pour sa validité analytique et clinique et qu'il est approuvé par les autorités gouvernementales, il n'est pas automatiquement couvert et remboursé par les tiers payeurs (Deverka 2008). La preuve de son utilité clinique demeure nécessaire pour convaincre un tiers-payeur que le test aura un impact réel pour la sélection des médicaments et l'amélioration des résultats de santé (Deverka 2008, SACGHS 2006, 2008). Ces preuves constituent les valeurs de « raisonnable et de nécessité » sur lesquelles se baseront les tiers payeurs pour déterminer l'admissibilité des couvertures et les remboursements (PCAST 2008). Des tests commercialisés, comme l'AmpliChipCYP450 et l'Invader[®]UGT1A1, ne sont pas remboursés par AETNA et CIGNA. En effet, ces deux assureurs privés des États-Unis catégorisent ces tests « d'expérimentaux » puisque leur utilité clinique n'est pas établie. Les assureurs demandent donc que des essais prospectifs soient effectués sur de larges populations afin de mesurer l'utilité clinique avant d'offrir une couverture pour ce type de test (AETNA 2008, CIGNA 2008).

⁸⁶ Ateliers de travail, réunions et entrevues avec divers experts (PCAST 2008).

□ L'évaluation du coût-efficacité des tests de PGt

Les décisions quant au remboursement et à l'inscription d'un test sur les listes hospitalières, dépendent de plus en plus de l'impact sur les coûts globaux du système de santé (Deverka 2008, Jai 2004). Les assureurs publics et privés ont des budgets limités et doivent faire des choix.

Les décisions d'inscription et de remboursement de médicaments de certains gouvernements, dont le Québec (listes des médicaments offerts et couverts par la RAMQ⁸⁷) et le Royaume-Uni (*National Institute for Clinical Excellence* (NICE)⁸⁸), se basent sur l'efficacité et la sécurité ainsi que sur le coût-efficacité des médicaments évalués. L'analyse du coût-efficacité compare le coût d'une intervention aux effets ou résultats (finaux ou intermédiaires) de santé escomptés (Drummond 1998). Comme l'évaluation du coût-efficacité est obligatoire pour tous les médicaments que l'on veut inscrire sur les listes, des études de coût-efficacité des médicaments ciblés (Herceptin, Avastin, Erbitux, etc.) sont soumises par les fabricants aux autorités (p.ex. le Conseil du médicament au Québec) aux fins d'évaluation. Des mécanismes similaires n'existent pas encore pour les tests génétiques, bien que ce soit en discussion, comme par le NICE au Royaume-Uni (Garrisson 2006). Selon plusieurs auteurs (Deverka 2008, Nuffield Council on Bioethics 2003, OECD 2009, Phillips 2008, SACGHS 2006, 2008, The Royal Society 2005), l'inscription des tests de PGt sur les listes hospitalières et de remboursements devrait suivre le même processus que les médicaments. En ce sens, The Royal Society (2005) et l'OECD (2009) croient qu'il faut appliquer les analyses de coût-efficacité aux tests de PGt. Il serait aussi très important de connaître l'impact sociétal à long terme de la PGt ainsi que son impact global sur le système de santé. Toutefois, le système de santé canadien, basé sur un fonctionnement en silo⁸⁹, rend difficile l'évaluation de l'impact d'une nouvelle technologie sur le budget de santé total et sur le budget des divers autres secteurs hospitaliers (Science-Metrix & MNBC 2004).

⁸⁷ Régie de l'assurance maladie du Québec : <http://www.ramq.gouv.qc.ca/>; consulté le 4 février 2009.

⁸⁸ *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) : <http://www.nice.org.uk/>; consulté le 4 février 2009.

⁸⁹ Tel qu'expliqué dans le rapport de la Commission Clair (examen du système de santé au Québec) (Chotos, 2001, PRB 00-37F, Bibliothèque du Parlement, Gouvernement du Canada) : « *la structure de prestations des soins (délivrance et budgets) valorise une pratique professionnelle individuelle, l'autonomie des établissements et une perspective générale fondée sur des « silos », chaque élément du système pouvant fonctionner indépendamment des autres* », p.3 du résumé du rapport : <http://dsp-psd.tpsgc.gc.ca/Collection-R/LoPBdP/BP/prb0037-f.htm>; consulté le 4 février 2009. Au niveau économique, la structure en silo des budgets, fait en sorte qu'il est difficile d'évaluer la diminution des coûts de l'introduction d'un test sur les autres branches du secteur de la santé, telle l'hospitalisation.

Peu d'analyses de coût-efficacité ont été effectuées sur des tests de PGt et les études publiées sont souvent non concluantes et exploratoires (Dervieux 2006, Phillips 2004a, 2006a, Zika 2006). Veenstra (2000) a été l'un des premiers auteurs à s'intéresser au domaine avec l'analyse du TPMT. Une étude de Phillips (2004a) a dénombré onze études de coût-efficacité sur la PGt jusqu'en juillet 2004. Depuis, quelques études ont vu le jour dont plusieurs sur le TPMT (p. ex. Compagni 2008, Van den Akker-van Marle 2006, Zika 2006)⁹⁰. D'autres auteurs se sont penchés sur le coût-efficacité du génotypage pour guider les thérapies du VIH (p.ex. Hughes 2004, Phillips 2000, Schackman 2008) ainsi que pour diverses classes thérapeutiques de médicaments anticancéreux (p.ex. cancer du poumon non à petites cellules, cancer du sein et colorectal), hématologiques (p.ex. Warfarin) ou antipsychotiques⁹¹.

Actuellement, les promesses annoncées dans les discours scientifiques et médiatiques quant à la diminution des coûts de santé par la PGt, demeurent encore non prouvées (Carlson 2009, Fishman 2003, Gurwitz 2009, Hall 2003, Hiratsuka 2006, Jai 2004, Mahlknecht 2005, Peakman 2001, Roses 2000a et b, SACGHS 2008, Veenstra 2000). Dans la littérature, les avis sont partagés quant à la réalité de ces promesses. Dans une étude qualitative réalisée par le Centre d'évaluation des choix technologiques TA-Swiss du Conseil Suisse de la science et de la technologie (2004), les seize experts interviewés (domaines médical, juridique, économique et social) ne s'entendent pas sur les bénéfices économiques des tests de PGt dans les systèmes de santé, la moitié estimant que la PGt diminuera les coûts, l'autre moitié qu'elle augmentera plutôt les coûts.

Comme il a été estimé que les variations génétiques comptent pour environ 50 % de ces cas, les promesses de réduction des coûts de santé se basent sur des extrapolations de la diminution des coûts associés aux erreurs d'ordonnances, aux effets indésirables et à la non-réponse aux médicaments (coûts reliés aux hospitalisations et à la morbidité) (Trimark 2007). Selon PWC (2005), l'approche de prescription par « essais-erreurs » contribuerait pour environ 3 millions d'ordonnances incorrectes ou inefficaces annuellement. Aux États-Unis, les effets indésirables reliés aux médicaments sont la 4^e cause d'hospitalisation (5 % des admissions soit environ

⁹⁰ Depuis l'été 2008, l'étude TOPIC (*Cost-effectiveness of TPMT pharmacogenetics*) du *The Netherlands Organisation for Health Research and Development* recrute des patients. Voir : <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00521950>; consulté le 4 février 2009.

⁹¹ Voir : Pubmed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>; consulté le 4 février 2009 (Mots clés : *Cost-effectiveness* et PGt ou PGx).

2 millions d'individus par année). Les coûts associés représentent de 4 à 6 milliards de dollars US annuellement (*Agency for healthcare research quality*)⁹² (TriMArk 2007). Toujours aux États-Unis, au cours de la dernière décennie, le fardeau économique relié aux effets indésirables excède les 177 milliards de dollars US (SACGHS 2008). Les effets indésirables provoqueraient également plus de 100 000 décès par année (275 par jour) (Piquette-Miller 2007). Au Canada, l'Institut canadien des informations de santé (ICIS) a extrapolé que 1 800 décès par année (6 par jour) seraient attribuables aux effets indésirables. La diminution des coûts d'hospitalisations reliés aux effets indésirables est toutefois contre-balancée par les coûts d'intégration d'un nouveau test dans le système de santé; par exemple, le coût du test et les coûts reliés à l'organisation du système de santé (infrastructures, entreposage et analyse des données, éducation des professionnels, *monitorings*, conseillers génétiques, allongement du temps des consultations, etc.) (Hood 2003, Malinowski 2002, Nuffield Council on Bioethics 2003, PWC 2005, SACGHS 2008, Shastri 2006). Dans une étude de Martin (2006, Royaume-Uni) sur les enjeux de la PGt, les considérations économiques telles que le coût d'intégration, les coûts reliés à l'allocation des ressources et le développement commercial seraient considérées comme des barrières d'adoption clinique importantes de la PGt pour les vingt-et-un professionnels de la santé interviewés (médecins, infirmières, pharmaciens, chercheurs-cliniciens non spécialisés en PGt).

Lorsque le test est commercialisé en combo (produit combiné test-médicament) plusieurs craignent que le prix du médicament devienne exorbitant compte tenu du statut « personnalisé » et du besoin de rentabilisation de l'industrie dans un contexte de segmentation des marchés⁹³ (Smart 2004, Tucker 2004, Van Delden 2004). Cette crainte a été soulevée par les quarante-deux répondants du public (*focus groups* réalisés en Irlande en 2001) interviewés par Almarsdottir (2005) sur les enjeux de la PGt-PGx. Selon ces répondants, cette situation mènerait à des inégalités sociales locales et globales. Pour eux, les politiciens ont la responsabilité de faciliter l'accès aux médicaments en limitant l'augmentation des coûts et la diminution de ce qui est remboursé. Cette préoccupation a aussi été soulevée lors de *focus groups*⁹⁴ menés

⁹² Voir *Agency for healthcare research* : www.ahrq.gov/qual/aderia/aderia.htm; consulté le 4 février 2009.

⁹³ La segmentation du marché vient du fait que les médicaments ciblés sont vendus pour des sous-groupes de population (ayant la maladie et le bon génotype). Les revenus sont alors moindres pour l'industrie pharmaceutique, comparativement aux revenus des médicaments de masse (*blockbusters*) qui sont vendus pour la population entière ayant la maladie (Robertson 2002, PWC 2005).

⁹⁴ Quatre *focus groups* de 8 à 10 patients chacun; les patients ont été recrutés de cliniques externes du *Methodist Hospital in Houston*, Texas, États-Unis (Issa 2009).

dans le cadre d'une étude sur l'acceptabilité de l'adoption de la médecine personnalisée pour les patients (Issa 2009).

Enfin, tous ces éléments suggèrent que des études de coût-efficacité sont nécessaires afin d'évaluer les coûts réels ou les bénéfices économiques de l'utilisation des tests de PGt dans la pratique clinique (Burke 2002a, Deverka 2008, Issa 2007, OECD 2009, Phillips 2000, 2004a et b, 2005, 2008, Roden 2006).

1.4.1.3 Le manque de données probantes

Autant au niveau de l'évaluation des tests que pour les décisions d'allocation des ressources, le manque de données probantes de la PGt (validation de la corrélation entre le génotype et le phénotype) constitue une barrière importante (Collins 2006, Gurwitz 2006, 2009, Lesko 2007, Melzer 2005, Nebert 2003, 2008, Nuffield on Council on Bioethics 2003, Phillips 2005, 2008, UK PSG 2006, SACGHS 2008, Sadée 2005, Williams-Jones 2003). Pour les divers experts interviewés par Trimark (2007, É.U.)⁹⁵, par Melzer (2003, Royaume-Uni)⁹⁶ et par Martin (2006, Royaume-Uni)⁹⁷, le manque de données probantes constitue l'un des obstacles les plus importants à la médecine personnalisée et à l'adoption de la PGt. Les experts interviewés estiment que des programmes publics de recherche de corrélations génotype-phénotype devraient être initiés le plus rapidement possible afin de favoriser la création de données probantes. Le manque de données probantes fait particulièrement obstacle aux démonstrations d'utilité clinique et de coût-efficacité des tests de PGt (Burke 2002a, Collins 2006, Deverka 2008, Phillips 2005, Webster 2004). Actuellement, la majorité des données disponibles proviennent d'études réalisées sur de petites populations, souvent sur des

⁹⁵ Entretiens avec des représentants (ventes et marketings, PDGs, vice-présidents et fondateurs) de l'industrie du marché de la médecine personnalisée (É.U.) (Trimark 2007).

⁹⁶ Entretiens et *focus groups* (questionnaire semi-structuré) avec des représentants européens et américains de gouvernements, d'agences de santé publique et de l'industrie pharmaceutique et biotechnologique ainsi qu'avec des chercheurs-cliniciens, des pharmaciens, des patients, des économistes, des généticiens, des éthiciens et des bioinformaticiens. Les perceptions des experts ont été recueillies afin de cerner le futur de la PGt et de dégager les connaissances et la régulation nécessaires à une utilisation adéquate de la PGt dans un délai raisonnable. Outre la régulation (évaluation des *tests maisons* et commercialisés, vente directe par Internet), les barrières et les besoins de la mise en application de la PGt et le développement commercial de la PGt (R-D et propriété intellectuelle, confidentialité et consentement dans les essais clinique) étaient abordés (Melzer 2003).

⁹⁷ Les données d'analyse proviennent d'entretiens (n=21) avec des médecins, des infirmières, des pharmaciens et des chercheurs-cliniciens non-spécialisés en PGt. Quatre scénarios réels d'utilisation de tests de PGt pour les médicaments Clozapine, Warfarin, 6MP et Isoniazide étaient exposés aux participants qui devaient donner leur avis sur cette utilisation. Les répondants ont identifié comme facteurs d'adoption, l'amélioration des traitements et de la qualité de vie du patient, l'aide à la décision (« go-no go »), la création de nouvelles informations cliniques et la possibilité de réduire les coûts par une diminution d'ordonnances non-efficaces et ainsi redéployer certaines ressources (Martin 2006).

génotypes rares. Ces petites populations spécifiques ont peu de pouvoir statistique et prédictif pour évaluer le potentiel clinique des tests de PGt (Garrison 2006, Goldstein 2003, Kircheiner 2005, Melzer 2005, Nebert 2008). Pour tester des hypothèses de validité et d'utilité clinique, des données prospectives provenant d'essais dans de larges populations diversifiées sont nécessaires (Carlson 2009, Deverka 2008, Evans 2004, Freund 2002, Garrison 2006, Kircheiner 2005, Lesko 2004, Melzer 2003, 2005, Paul 2006, PCAST 2008, Roden 2006, SACGHS 2008, Shin 2009, Tucker 2004, Weinshilboum 2004, Webster 2004, Williams-Jones 2003, Zika 2006).

Le coût de ces larges essais et l'influence de nombreux autres facteurs dans la réponse aux médicaments (âge, état physiologique, comorbidité, observance, etc.), ainsi que la complexité des mécanismes de réponse aux médicaments (plusieurs gènes impliqués, interaction entre les gènes et/ou l'environnement et/ou la diète, diversité ethnique, etc.) constituent également des difficultés supplémentaires. Cette complexité devrait être intégrée dans les essais cliniques (Bhathena 2008, Burke 2002a, Garrison 2006, Gurwitz 2006, Johnson 2003, Melzer 2005, Nuffield Council on Bioethics 2003, Phillips 2008, Sadée 2005, Shastri 2006, Tucker 2004, Webster 2004). S'ajoutent d'autres problèmes tels que la rareté des participants dans la population afin d'avoir des statistiques significatives, d'autant que les phénotypes ne sont pas toujours bien définis (Melzer 2005, Nebert 2008). De plus, la conception des études cliniques établies pour les médicaments et non pour les biomarqueurs ainsi que la comparaison à des standards (mesure étalon) et la reproductibilité des essais cliniques demeurent difficiles (Melzer 2005, Phillips 2008). La reproductibilité et la crédibilité des résultats ne peuvent s'établir qu'avec l'accumulation de données probantes (Ioannidis 2006). La conception d'essais cliniques adaptés serait d'ailleurs de plus en plus exigée et appliquée (Kuehn 2006, Roden 2006). Certaines études adaptées pour la PGt-PGx ont d'ailleurs été réalisées : par exemple, l'étude TAILORx⁹⁸ avec l'Oncotype DX (financé par le *National Cancer Institute*) et l'étude *Genotype Guided Dosing of Warfarin Clinical Trial*⁹⁹ (financée par le *National Heart, Lung and Blood Institute, Pennsylvania University*) (2008).

Afin de pallier au manque de données probantes de PGt, un appel au changement volontaire des pratiques des pharmaceutiques a été demandé par la FDA. L'industrie pharmaceutique collecte des données génomiques à toutes les étapes du

⁹⁸ Pour l'étude TAILORx, voir : <http://www.cancer.gov/clinicaltrials/digestpage/TAILORx>; consulté le 4 février 2009.

⁹⁹ Pour l'étude sur le Warfarin, voir : <http://rt5.cceb.med.upenn.edu/warfdcc/WARF-1.html>; consulté le 4 février 2009.

développement des médicaments depuis les années 90 (Phillips 2004b). Ces données sont considérées comme la propriété de l'industrie et ne sont pas soumises à la FDA (Gurwitz 2006). Les grandes pharmaceutiques ont donc des banques de données dont le contenu et l'étendue sont gardés confidentiels puisqu'aucune réglementation n'exige de les rendre publiques. En 2005, la FDA a publié des *Lignes directrices pour la soumission volontaire des données de génomiques* (VGDS : *Voluntary Genomic Data Submission*) lors du développement de médicaments. L'Europe et le Japon ont suivi (2005) ainsi que le Canada (2007). La soumission volontaire des données de PGx se fait pour des données exploratoires lors de la période de pré-NDE, NDE (*New Drug Evaluation*) ou NDA (*New Drug Application*). En 2004, les données de PGx étaient rapportées dans environ 80 NDA et IND (*Investigational New Drug*) soumis à la FDA, principalement avec les CYPs450 (Webster 2004).

La FDA estime que les VGDS amèneront une base scientifique rationnelle pour établir des standards futurs et des politiques sur la PGt / PGx. Ces données pourront aussi servir à l'évaluation des risques-bénéfices pour la révision des médicaments commercialisés (surveillance post-commercialisation) (Lesko 2004, Webster 2004). Certains auteurs estiment que la soumission des données de PGt-PGx est centrale à l'évaluation et l'utilisation des tests de PGt en clinique et encourage la promotion de la collecte et du partage des données (Gurwitz 2006, Hospkins 2006, Nuffield Council on Bioethics 2003, EPPOSI ESHG 2004). Gurwitz (2006) souligne toutefois, que pour inciter le pharmaceutique à s'impliquer autant que l'académique, plusieurs motivations législatives et financières seraient nécessaires. En effet, il existe aux États-Unis et en Europe, une certaine résistance de l'industrie pharmaceutique face aux VGDS (Lesko 2004, Webster 2004). Les inquiétudes majeures reposent sur le manque de confiance de l'industrie face à l'intention réelle des agences : vont-elles prendre action sur des données exploratoires, analyser les données hors contexte ou encore mal les interpréter? Vont-elles demander des essais supplémentaires, en mettre en attente ou exiger le codéveloppement d'un test avec leur médicament? Enfin, les données seront-elles bien protégées? (Hogarth 2006, Salerno 2004, Webster 2004). Quant à cette dernière question, Santé Canada a ajouté une section sur la protection des données dans sa ligne directrice sur la présentation des données de PGx (2007).

1.4.2 Les barrières reliées à la 2^e étape de translation : l'adoption et la diffusion des tests de PGt dans les milieux professionnels et la population

L'adoption et la diffusion des tests de PGt dans les milieux professionnels et la population comportent aussi leur part d'obstacles. Plusieurs de ces obstacles sont directement reliés à la pratique clinique et au transfert de connaissances : l'éducation, les rôles respectifs, les tensions et la résistance des professionnels et des autres acteurs impliqués dans l'adoption des tests de PGt.

1.4.2.1 Manque de connaissances et éducation des professionnels

Le manque de connaissances en génétique des médecins généralistes est la barrière la plus mentionnée dans la littérature quant à la translation des tests de PGt dans la pratique courante (Burke 2002b, EPPOSI-ESHG 2004, Frueh 2004, Nuffield Council on Bioethics 2003, OECD 2009, PCAST 2008, SACGHS 2004, 2008, The Royal Society 2005, UK PSG 2006, Roden 2006, Zika 2006).

L'utilisation de la PGt demande un haut niveau d'expertise (Netzer 2004); il faut comprendre la science (PGt) et le principe du test (sensibilité, spécificité, valeur prédictive et utilité clinique), savoir quel test effectuer et sa disponibilité, connaître les risques-bénéfices ainsi que la façon d'interpréter les résultats et donner les conseils adéquats ou sinon référer les patients aux bons endroits (Abrahams 2005, Burke 2002b, 2004b, Phillips 2004b, OECD 2009, The Royal Society 2005). De plus, les résultats des tests sont des prédispositions génétiques qui s'ajoutent aux autres facteurs influençant la réponse aux médicaments (Mordini 2003). Le médecin doit intégrer tous ces facteurs dans sa prise de décision d'ordonnances (Burke 2002b, Melzer 2003). La préférence des patients et l'allocation des ressources viennent aussi interagir au niveau de cette prise de décision (Melzer 2003). D'autres auteurs ajoutent que le médecin doit aussi avoir une certaine connaissance des implications éthiques et sociales des tests génétiques (Burke 2002b, Clemerson 2006, Gurwitz 2003).

Selon une étude du *National Cancer Institute* (É.U.), plus de 87 % des médecins réfèrent leurs patients au lieu d'administrer les tests génétiques eux-mêmes, et 50 % se sentent non qualifiés pour recommander un test génétique (Wideroff 2005).

Malinowski (2002) souligne que beaucoup de professionnels sont plus familiers avec les enjeux de confidentialité, de vie privée et de discrimination associés aux tests génétiques que la technologie elle-même. Une étude qualitative¹⁰⁰ de *The Royal Society* (2005) sur les enjeux de la PGt a révélé que les répondants du public sont inquiets quant à la capacité des médecins à utiliser des technologies génétiques. Les répondants ont souligné que pour faire des choix informés, ils doivent avoir des informations et des avis impartiaux des professionnels, mais que ceux-ci ne semblent pas être en mesure de les transmettre, compte tenu de leur manque de connaissances dans le domaine.

Pour de nombreux auteurs et organismes, la formation, la sensibilisation et l'éducation des professionnels prescripteurs s'avèrent pressantes et même urgentes (Abrahams 2005, Burke 2005, Frueh 2004, Goldstein 2003, HUGO 2007, Hopkins 2006, Konstantinopoulos 2009, Nuffield Council on Bioethics 2003, OECD 2009, SACGHS 2004, 2008, Shin 2009, The Royal Society 2005, Zika 2006).

De plus, la formation des pharmaciens est revendiquée par plusieurs (Akhtar 2002, Burton 2003, Bellingham 2002, Clemerson 2006, Figg 2003, Johnson 2002, Latif 2005, Long 2004, Moridani 2009, Sansgiry 2004, Vizirianakis 2002, Wang 2007, Zdanowicz 2006).

Au Royaume-Uni¹⁰¹ et aux États-Unis¹⁰², quelques initiatives de formation continue de médecins et de pharmaciens ont déjà été mises en place par divers organismes publics et groupes de professionnels (Abrahams 2005, SACGHS 2008). Il semble que l'approche directe « fabricants-médecins », utilisée par les compagnies

¹⁰⁰ Analyses des discours de trois ateliers de travail avec soixante-seize répondants du public au Royaume-Uni. Les trois ateliers de travail ont été tenus à Londres (n=28), Manchester (n=24) et Oxford (n=24) de février à mars 2005. Les participants provenaient de divers milieux (large panoplie d'attitudes). Un des groupes était stratifié par ethnie (blanc, noir et asiatique) afin d'explorer les différents enjeux culturels, un autre par statut socio-économique et le dernier selon l'âge des participants (plus ou moins de 55 ans). Les participants devaient discuter des divers enjeux de la PGt et donner leurs opinions sur différents scénarios d'utilisation de la PGt (diagnostic d'effets indésirables, diagnostic de maladie, essais cliniques). Les thèmes suivants ont été abordés : le contexte clinique de la PGt (rôle des professionnels, délivrance, capacité et contrôle) et les enjeux éthiques et sociaux tels que l'ethnicité, l'exceptionnalisme génétique, les médicaments orphelins, l'équité, la confidentialité ainsi que les implications sociales des choix individuels (The Royal Society 2005).

¹⁰¹ Le *National Genetics Education and Development Center* travaille avec plusieurs groupes pour faciliter l'intégration de la génétique à tous les niveaux d'éducation des professionnels de santé du NHS (*National Health Services*).

¹⁰² Par exemple, le *National Coalition for Health Professional Education in Genetics* (NCHPEG); l'*American Academy of Family Physicians* (AAFP) qui a développé en 2005 une série de CD-Rom éducatif sur la génomique (<http://www.aafp.org/online/en/home/clinical/acf/genomics.html>); Le *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) qui a inauguré trois centres de « Génomique et santé publique » (<http://www.cdc.gov/genomics/activities/fund2001.htm>) et intégré des programmes éducatifs dans les curriculums de cinq universités (*Tel Aviv University School of Medicine*, *University of California San Francisco*, *Harvard Medical School*, Collège médical de Boston, *Duke University*); l'*American Association of Colleges of Pharmacy* (AACP) et l'*American College Clinical Pharmacy* (ACCP); tous les documents ont été consultés le 4 décembre 2008.

pharmaceutiques pour les médicaments, se développe également au niveau des tests de PGt. La compagnie d'outils diagnostics Third Wave Technologies (aujourd'hui Hologic®) qui a commercialisé le test de PGt Invader®UGT1A1¹⁰³, s'est associée à *Genzyme Genetics* un producteur de services diagnostics et de conseils génétiques afin de développer des programmes d'éducation directe pour les oncologistes et les pathologistes américains (Genzyme Genetics 2005).

Afin d'accompagner les médecins, divers outils d'information et d'aide à la décision doivent aussi être mis au service des professionnels prescripteurs. Par exemple, les étiquettes et les monographies des médicaments doivent informer correctement quant à l'impact de la PGt sur un médicament. De plus, des brochures, des guides de pratique, des lignes directrices et des supports informatiques décisionnels (p.ex. CD-Rom, site Internet) doivent être disponibles pour les médecins (Burke 2005, Genetics and Public Policy Center 2008, Gurwitz 2003, Hudson 2009, Jain 2005, Murphy 2006, Nuffield Council on Bioethics 2003, PCAST 2008, Phillips 2004b, Roshstein 2001, Smart 2004, The Royal Society 2005). Ceci afin de faciliter la prise de décision face aux nombreux choix thérapeutiques qui s'offrent à eux lors de l'écriture de l'ordonnance et pour harmoniser l'information et la pratique clinique (Abrahams 2005, Burke 2002b, 2004a et b, Freund 2002, Hopkins 2006, Kircheiner 2007, Martin 2006, Melzer 2003, Nuffield Council on Bioethics 2003, SACHGSH 2008, Shin 2009, The Royal Society 2005).

L'absence d'information de PGt sur des étiquettes, alors que ces informations existent dans la littérature, peut notamment être sujette à poursuite (SACGHS 2008). La poursuite de Cassidy v. SmithKline Beecham en 1999¹⁰⁴ pour le médicament LYMERix®, un vaccin prescrit contre la maladie de Lyme, en est une illustration : un collectif de soixante-dix individus a été dédommagé (hors cour) pour le non-respect du devoir d'information par le fabricant. Celui-ci aurait omis d'ajouter sur les étiquettes du médicament les risques de développement d'arthrite pour un certain génotype suite à l'inoculation du vaccin (Daar 2005, Rothstein 2001). Depuis, plusieurs médicaments¹⁰⁵

¹⁰³ Test de détection des polymorphismes impliqués dans les variations de réponses du médicament *Camptostar*.

¹⁰⁴ Cassidy v. SmithKline Beecham, 1999 WL 33645128 (Pa.Com.Pl.1999), 545. Voir Sheller, Ludwig et Badey. *Defective drug Lymerix*: <http://www.sheller.com/Practice.asp?PracticeID=32>; consulté le 4 février 2009.

¹⁰⁵ Par exemple, le Straterra (CYP2D6) et le 6-MP (TPMT) en 2003, l'Irinotecan en 2004 (UGT1A1*28hm), le Carbamazépine (HLA-B*1502) ainsi que le Warfarin et le Tamoxifène en 2007. Les médicaments réétiquetés sont habituellement de faible index thérapeutique, ont une grande variation interindividuelle dans les dosages ou de sérieux et fréquents problèmes de sécurité (Bhathena 2008, Frueh 2008, Hogarth 2006). Pour la liste complète des biomarqueurs de PGt ajoutés aux étiquettes de médicaments commercialisés aux États-Unis par la FDA (2006), voir : *Table of valid genomic biomarkers in the context of approved labels drugs* :

ont été réétiquetés afin d'informer les médecins de la présence de polymorphismes susceptibles de provoquer des effets indésirables (FDA 2006). La recommandation sur des étiquettes ou dans des guides de pratiques d'un dosage précis est encore très rare, notamment en raison du manque de données probantes quant aux corrélations « génotype-phénotype ». Ces données probantes, provenant de larges essais cliniques de PGt, sont nécessaires au développement d'algorithmes permettant d'ajuster les dosages en fonction de la force de la corrélation (Bhathena 2008, Lesko 2004, Robertson 2002, SACHGS 2008). D'autres outils tels que les dossiers médicaux électroniques et leurs suivis électroniques par les médecins (*CPOE: Computerized Physician Order Entry*) sont essentiels à une pratique médicale de plus en plus axée sur la génétique (Abrahams 2005, Martin 2006). Un bon exemple d'outil informatique est le récent site Internet (www.warfarindosing.org) développé par des chercheurs pour calculer les dosages du médicament Warfarin selon le profil génétique, physiologique et biochimique d'un patient (Millican 2007).

1.4.2.2 Rôles et tensions entre professionnels

La délivrance¹⁰⁶ de la PGt pourrait mener à certaines tensions professionnelles. En effet, la délivrance des tests de PGt se fait aujourd'hui par des spécialistes. Toutefois, si ces tests étaient délivrés en première ligne, les médecins généralistes en seraient les prescripteurs. Les pharmaciens sont aussi des candidats intéressés (Rothstein 2001, The Royal Society 2005). Ceux-ci perçoivent la PGt comme une opportunité de rehausser leurs responsabilités et devenir des prescripteurs à part entière ou, à tout le moins, d'apporter leur soutien à l'interprétation des tests (Akhtar 2002, Bellingham 2003, Burton 2003, Clemerson 2006, Long 2004, Moridani 2005). D'autres pharmaciens, sans revendiquer la délivrance des tests, soulèvent l'importance d'être informé pour répondre aux questions et aviser les consommateurs (Brock 2002, Johnson 2002, Wang 2007).

Au niveau des conseillers génétiques, il n'y a pas de consensus sur le besoin de faire appel à eux lorsqu'il s'agit de communiquer les résultats d'un test de PGt aux patients

www.fda.gov/cder/genomics/genomic_biomarkers_table.htm; consulté le 4 février 2009. Au Canada, l'Abacavir a aussi été réétiqueté avec des informations de PGt. Aucune liste ou information n'est toutefois publiée sur le réétiquetage des médicaments au Canada.

¹⁰⁶ Le terme délivrance est un anglicisme technique (*delivery*) couramment adopté dans le milieu et très difficile à remplacer en français pour bien représenter ce qu'il signifie. Il englobe l'utilisation du test, son interprétation et la communication des résultats aux patients, d'où le choix d'utiliser ce terme pour être exact avec la terminologie technique du domaine.

(SACGHS 2008). Notamment parce que la PGt ne comporte pas de choix aussi difficiles que pour les autres tests génétiques. En effet, la majorité des tests de PGt n'ont pas le même impact que les tests génétiques sur l'avenir et la famille d'un individu (Nuffield Council on Bioethics 2003, Roses 2000a, Wertz 2003). L'information génétique prélevée pour la réponse aux médicaments, par exemple les CYPs450, provient habituellement de cellules somatiques (non héréditaires) alors que l'information génétique des tests diagnostics de maladies génétiques provient de cellules germinales (héréditaires) (NHS 2007). De plus, il y aurait moins d'impacts psychologiques à se savoir non-répondeur à un médicament que d'être atteint d'une maladie génétique (p.ex. maladie monogénique ou complexe à composantes génétiques connues) ou possiblement atteint d'une maladie dans le futur (maladie à développement tardif (MDT)) (Pirmohamed 2004, Robertson 2002). D'autant que pour les tests MDT, il n'y a présentement peu ou pas de traitements disponibles suite aux diagnostics, d'où les choix difficiles quant à l'avenir et les nombreux dommages psychosociaux engendrés par de tels diagnostics (Burke 2001, 2002a, Deverka 2008). Même lorsqu'il y a des possibilités de traitements, par exemple avec les tests de dépistage du cancer du sein, le choix de ne pas agir ou de subir une mastectomie lorsqu'une prédisposition génétique est dépistée est d'un tout autre ordre que l'ajustement d'un médicament (Burke 2001, 2002a).

Il existe aussi plusieurs questions en suspens quant aux responsabilités des professionnels : les professionnels auront-ils le devoir de s'informer sur les développements de la recherche en PGt? Seront-ils obligés de prescrire en fonction des résultats du test? Que feront-ils d'un patient qui refuse un génotypage? (Nuffield Council on Bioethics 2003, The Royal Society 2005, Van Delden 2004). Néanmoins, lorsque des guides de pratiques cliniques sont établis en regard de la considération des informations de PGt, une poursuite judiciaire devient possible si un test de PGt n'est pas effectué avant l'émission d'une ordonnance (SACGHS 2008, Zika 2006). Il semble également que dès qu'une corrélation est connue et validée dans les milieux scientifiques, les poursuites deviennent possibles, du moins aux États-Unis. En effet, une jurisprudence très médiatisée existe aux États-Unis : l'affaire Adams-Conroy (2000-2001) (Stipp 2000). Un enfant de 9 ans atteint de troubles de déficit d'attention (ADHD) s'est vu prescrire du Prozac (Fluoxétine, un antidépresseur de la famille des ISRS : inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine) par son médecin sans que celui-ci effectue un test de PGt pour le CYP2D6, l'enzyme

reconnue pour métaboliser ce médicament dans la littérature scientifique. L'enfant est décédé d'une surdose en raison de son phénotype de métabolisateur lent (ML). Les parents ont eu gain de cause (hors cour) à leur poursuite engagée contre le médecin, et ce, malgré le fait que le génotypage n'était pas considéré un standard de pratique (Stipp 2000). Aucune poursuite semblable n'existe encore au Canada.

Pour Rothstein (2001), la collaboration et le partage d'information entre les professionnels seraient de plus en plus importants pour prévenir les poursuites et maximiser les compétences des professionnels impliqués. Plusieurs autres auteurs (Burke 2002b, 2004b, 2005, Konstantinopoulos 2009, Trevino 2007) croient que la délivrance des tests de PGt par des équipes formées d'experts de plusieurs disciplines constitue la clé du succès de l'adoption de la PGt dans la pratique clinique.

1.4.2.3 Résistance des médecins généralistes

Malgré le fait que certains professionnels attendent avec impatience l'arrivée de la PGt dans la pratique courante (première ligne), plusieurs demeurent réticents face à son utilisation dans leur pratique. En effet, bien que certains tests soient déjà disponibles dans les systèmes de santé¹⁰⁷, les professionnels ne les utilisent pas nécessairement¹⁰⁸.

Plusieurs facteurs de résistance seraient associés à la faible adoption des tests de PGt en clinique. Il en est ainsi du manque d'expertise et de temps pour effectuer ces tests, surtout lorsqu'un consentement et des conseils génétiques sont nécessaires (Buchanan 2002, Hopkins 2007, Lesko 2004, Malinoswki 2002, Melzer 2003, Roden 2006, Van Delden 2004, Webster 2004). Aussi, plusieurs ne croient pas à l'utilité de la PGt, précisément car il existe peu de preuves dans la réalité de la pratique dues au manque de données probantes (corrélation « génotype-phénotype »). Les experts interviewés¹⁰⁹ par Martin (2006) sur les enjeux de la PGt ont notamment soulevé cette barrière. Selon d'autres experts, l'impact de la génétique serait minime par rapport à tous les autres facteurs impliqués dans la réponse aux médicaments et ne s'avère pas suffisamment important pour la considérer dans l'ordonnance (Hopkins 2006, Webster

¹⁰⁷ Voir les sections 1.2.1 à 1.2.4 pour plusieurs exemples de tests de PGt.

¹⁰⁸ Les résultats des études de la Commission européenne (Zika 2006) et de Trimark (2007) présentés précédemment ont démontré une utilisation clinique de moins de 50 % pour le test de TPMT (12 % toujours, 35 % parfois), l'AmpliChipCYP450 (44 %), les tests de résistance des médicaments anti-VIH (41 %) et les tests de détection de réponses aux antidépresseurs (14 %).

¹⁰⁹ Entrevues avec vingt-et-un (21) médecins, chercheurs, infirmiers et pharmaciens non spécialisés en PGt (Martin 2006).

2004). Enfin, certains seraient réticents car il ne s'agit que de probabilités (Goldstein 2003, Hood 2003, Marshall 2003). Les coûts élevés anticipés de ces technologies rebutent aussi plusieurs médecins, notamment car la majorité des systèmes de santé ont déjà des ressources limitées (Martin 2006, Webster 2004). Enfin, comme le test oriente la prise de décision envers un choix de médicament, certains appréhendent de voir leur jugement clinique tronqué par l'utilisation de la PGt (Hasselman 2004). Selon Hall (2003), la médecine ne sera plus un « art » mais une « science »¹¹⁰.

Quelques études empiriques effectuées en Europe ont mis en lumière certaines craintes pouvant mener à une résistance envers l'utilisation de la PGt. Par exemple, l'étude qualitative¹¹¹ effectuée par le Centre d'évaluation des choix technologiques de la TA-Swiss (2004), a révélé qu'une des craintes des experts interviewés est que la PGt augmente la complexité de l'ordonnance ainsi que la pression sur le corps médical pour offrir une distribution de services toujours plus pointue. Ces craintes pourraient, selon eux, mener à l'augmentation d'incertitudes et à une perte d'assurance de la part des médecins dans la relation patient-médecin. La crainte de subir des pressions pour utiliser la PGt est courante dans les résultats d'une étude qualitative¹¹² effectuée en Allemagne par Rogaush (2006). Les médecins interviewés (72 %) craignent de subir une pression des patients qui veulent être testés. Les résultats démontrent clairement que les patients (96 %) apprécient beaucoup plus l'utilisation des tests de PGt que les médecins (52 %). Pour les généticiens cliniques interviewés par Calnan (2006, Royaume-Uni), la demande des patients, surtout en cancer, est réelle, toutefois, elle ne consiste pas en une pression, mais en un facteur d'adoption de la PGt. Ces généticiens soulignent plutôt comme barrière, le fait qu'ils sont parfois contraints de négocier avec leurs collègues « résistants à la PGt » la délivrance d'un test, et ce, même si des guides de pratiques l'obligent.

L'importance du contexte et des perceptions dans la résistance des médecins envers la PGt a aussi été mise en évidence dans une étude empirique publiée en 2006(b) par

¹¹⁰ En référence à la célèbre phrase du médecin canadien William Osler (1892) : « *If it were not for the great variability among individuals, medicine might as well be a science, not an art* » (Issa 2007).

¹¹¹ Entretiens avec seize experts en médecine, droit, économie et sociologie. Les entretiens ont porté sur les thèmes suivants : les bénéfices et les risques de la PGt, les coûts pour le système de santé, la protection des données génétiques, la personnalisation de la médecine, les biobanques et les brevets, la régulation, les débats publics ainsi que l'éducation des médecins (TA-Swiss 2004, Suisse).

¹¹² Des entretiens téléphoniques ont été effectués avec cent six médecins et cent quatre-vingt seize patients atteints d'asthme ou de maladies chroniques pulmonaires participant à un essai clinique sur l'asthme. L'étude avait pour objectif d'analyser les perceptions, les craintes, les attentes et les espoirs des répondants quant à l'utilisation de tests de PGt pour l'asthme (Rogaush 2006, Allemagne).

Hedgecoe. Ce dernier a comparé les discours¹¹³ de médecins spécialistes (cancer du sein et alzheimer) utilisateurs de tests de PGt, aux discours véhiculés dans la littérature scientifique et bioéthique. L'auteur conclut que l'introduction de la PGt se révèle plus compliquée que prévu en raison du contexte (enjeux éthiques, différentes cultures cliniques, infrastructure, etc.). Par exemple, dans le cas de l'Alzheimer, l'adoption du test est plus difficile en raison des controverses entourant les tests de dépistage de l'APOE4¹¹⁴. L'adoption de l'Herceptin est plus facile car le test est moins controversé, et parce que les oncologues utilisent déjà beaucoup plus de tests que les psychiatres dans leur pratique. Selon l'auteur, les cliniciens rencontrés pour son étude étaient éduqués à la génétique, mais tout de même très résistants à la PGt. Ce que l'auteur appelle une « résistance documentée ». L'explication de la notion de résistance dans la littérature par le simple manque de connaissances en génétique, n'est par conséquent, pas réaliste. Selon lui, l'éducation n'est pas la solution unique à la résistance. La résistance doit être évaluée selon le contexte, les enjeux éthiques et structurels qui préoccupent les professionnels. Pour Hedgecoe (2006b), de croire que des technologies comme la PGt ont des problématiques identiques est réducteur. Il faut plutôt considérer qu'il y a différentes cultures cliniques et qu'une seule approche telle que l'éducation pour contrer la résistance s'annonce improductive. Pour l'auteur, l'approche au cas par cas constitue la meilleure approche.

1.4.2.4 Manque de connaissances de la population et des décideurs; Éducation, médias et représentations

Les professionnels de la santé ne seraient pas les seuls à méconnaître le domaine de la génétique-génomique. En effet, selon plusieurs auteurs, la population, mais également les décideurs et les législateurs, manquent de connaissances sur les diverses applications de la génétique-génomique, les enjeux, les risques et les bénéfices réels de ces applications (Frueh 2002, Lesko 2004, Nuffield Council on Bioethics, OECD 2009, Phillips 2006a et b, SACGHS 2008). Cette méconnaissance limiterait la possibilité pour ces acteurs de prendre des décisions éclairées. En effet, bien que la majorité des gens connaisse de façon générale ce qu'est la génétique

¹¹³ Analyse basée sur la théorie de construction sociale des technologies. L'auteur a utilisé plus particulièrement les travaux de Lindemann Nelson et Robert Zussman qui s'intéressent à l'évaluation de l'impact éthique des technologies (Hedgecoe 2006b).

¹¹⁴ L'APOE4 est reconnue comme un marqueur de prédisposition de la maladie d'Alzheimer et il existe des tests génétiques prédictifs pour dépister ce gène. Toutefois, l'utilisation du test est controversée, certains professionnels sont totalement en accord avec l'utilisation du test prédictif, tandis que d'autres sont totalement en désaccord. Voir l'étude d'Hedgecoe (a qui explique bien l'historique de la controverse APOE4 : *Pharmacogenetics as Alien Science : Alzheimer's disease, Core sets and expectations*).

(The Royal Society 2005), cette connaissance est parfois insuffisante pour prendre des décisions éclairées (p.ex. choix de santé, décisions politiques et éthiques) (ERSC 2000, Nightingale 2004, SACGHS 2008). Le manque d'éducation envers les implications de la génétique contribuerait, entre autre, à cette méconnaissance (Shastri 2006). Et ce, même si, par le biais des médias, la génétique est un sujet souvent abordé. En effet, pour la majorité de la population, et même pour les décideurs, les médias sont une source majeure d'informations sur les avancées scientifiques et les politiques publiques (Caulfield 2005, Caultard 2004, ERSC 2000, 2003, Geller 2002, Kitzinger 2003, Mini 2005). Par exemple, l'avènement du PGH a bénéficié d'une grande couverture médiatique mettant sur la sellette la génétique et la génomique, que ce soit au niveau de ses bénéfices ou de ses risques (Caulfield 2005, Costa 2003).

Cependant, les médias omettent parfois des faits ou des aspects primordiaux (risques, coûts, impacts, etc.) qui peuvent mener à des incompréhensions ou des illusions sur les possibilités ou les risques réels de la génétique (Caulfield 2004, 2005, Geller 2002). Ceci dépend de la couverture, de l'utilisation de titres sensationnalistes ou de métaphores qui marquent l'imaginaire collectif, du cadrage des histoires et de la présentation sélective de certains faits ou thèmes sur un sujet (Kitzinger 2003¹¹⁵, Peterson 2001). Selon une étude de l'ERSC réalisée par Hargreaves (2003)¹¹⁶, les messages véhiculés manquent souvent de clarté et de plausibilité et contiennent peu d'explications sur les fondements scientifiques associés à l'histoire couverte. Ainsi, ces bribes d'informations sont triées et associées à des croyances ou à des événements de façon à ce qu'elles aient un sens pour l'individu. La population n'est donc jamais complètement « informée » sur un sujet et se fait une opinion, une représentation et des attentes sur des bribes d'informations générales sélectionnées par les médias (Bates 2005a, Bubela 2004, Caulfield 2005, Geller 2002, Laing 2004). Pour le public interviewé en Irlande par Almadostir (2005)¹¹⁷, un exemple de

¹¹⁵ Dans l'étude de Kitzinger (2003) sur la façon dont est présentée la génétique dans les médias (la presse écrite et les magazines, la radio et la TV), les termes très optimistes suivants sont recensés pour décrire la génétique : « *miracle, hope, advance, new world, revolution, panacea, breakthrough* » ; mais également très pessimistes : « *threat, peril, warnings, dilemmas, crises, fear, alarm, nightmares, danger* » (p.12).

¹¹⁶ Basé sur les résultats de l'analyse de la communication de la science dans les médias (nouvelles dans les journaux, la radio et la télévision : 2 214 histoires analysées en 2002) et de deux sondages nationaux (dix régions du Royaume-Uni) de 1000 individus chacun sur les connaissances, la compréhension et l'opinion du public sur la science (1-clonage / recherche médicale, 2-changement climatique, 3-controverse du vaccin MMR (*Measles, Mumps and Rubella*)) (ESRC 2003).

¹¹⁷ Cinq *focus groups* réalisés en 2001 avec quarante-deux participants du public (milieu rural et urbain). Les participants devaient avoir des enfants (n=33) afin de démontrer un intérêt pour le futur, ainsi qu'une proportion des participants devait être atteint d'une maladie chronique (n=15) et consommer des médicaments. Les participants ont été recrutés dans des pharmacies et des milieux de travail (école, sages-femmes, communications). Les quarante-deux participants au total (19 hommes et 23 femmes entre 26 et 79 ans) devaient exposer leurs expériences

représentation de médicaments ciblés est que « ce sont des médicaments faits sur mesure et intelligents, qui savent où et quand ils doivent agir »; ce qui est loin de la réalité. Ainsi, les messages transmis par le biais des médias sont interprétés différemment selon les croyances, les préoccupations, les expériences, les diversités sociales et culturelles des individus, ce qui est défini dans la littérature comme une représentation ou une « construction sociale » d'un sujet (Bates 2005a, Caulfield 2005, Ducharme 2003, ERSC 2000, Hedgecoe 2003, 2004, 2006a). Ces messages sont souvent des moteurs d'acceptabilité d'une technologie pour les acteurs (Caulfield 2005, Laing 2004). En effet, l'adoption de la PGt, dépend en partie, de l'opinion et des représentations que s'en font les professionnels de la santé, le public et les décideurs. Ces représentations régissent donc, jusqu'à un certain point, son acceptabilité et subséquemment sa réglementation (Hood 2003, Marshall 2003, Nuffield Council on Bioethics 2003, PWC 2005, SACGHS 2008). Selon Caulfield (2005) et Mini (2005), l'opinion publique dans les domaines tels que la génétique et les biotechnologies influencent grandement les politiques.

Hedgecoe a observé dans quelques unes de ses études empiriques et théoriques (Royaume-Uni) le lien entre le battage médiatique et la construction sociale d'une discipline scientifique ou d'une technologie. En 2003, il a tout d'abord analysé comment les représentations (issues du battage médiatique) forgent les disciplines par le biais d'une analyse documentaire¹¹⁸ basée sur les théories de *sociologie des attentes* et de *construction sociale des technologies* (SCOT). Par l'analyse des nouvelles publiées dans la littérature sur la PGt et la PGx, Hedgecoe conclut que la PGx serait née des intérêts commerciaux de la PGt. Pour le même auteur, les représentations positives de la génomique que l'on retrouve dans les médias auraient été un outil de persuasion pour attirer l'appui des financeurs et des législateurs envers la PGx, ce qui aurait mené à la « construction sociale » de la PGx. Dans une autre étude publiée en 2003, Hedgecoe et l'un de ses collègues (Martin) (2003, Royaume-Uni) ont effectué une autre étude empirique sur la PGt basée sur la théorie de la

personnelles avec les médicaments et donner des avis à des politiciens « fictifs » et à une industrie pharmaceutique « fictive » quant à des scénarios de prédiction sur les conséquences du projet du génome humain d'ici les quarante prochaines années. Les deux premiers scénarios exposés aux participants concernaient l'utilisation d'un test de PGt pour identifier les gens qui réagissent négativement ou différemment à un médicament et le troisième représentait le développement d'un médicament ciblé (à un certain génotype) (Almadostir 2005).

¹¹⁸ Articles publiés sur la pharmacogénétique et la pharmacogénomique (mots clés). Le terme « pharmacogénomique » serait apparu dans la littérature seulement à partir de 1997. Selon ces résultats, le terme « pharmacogénétique » était auparavant utilisé (Hedgecoe 2003).

*sociologie des attentes*¹¹⁹. Son objectif était de démontrer que la création d'attentes constitue une ressource favorable dans le développement d'une technologie. Son hypothèse de départ est que les attentes qui sont le reflet de représentations d'acteurs, permettent de légitimer et de justifier des arguments de développement d'une technologie ainsi que de mobiliser des ressources (financement, expertises, acteurs impliqués). En ce sens, les spéculations sur le futur de la PGt sont fondamentales pour la création du « réseau socio-technique » nécessaire à l'alignement et à l'enrôlement des ressources et des acteurs (industries, cliniciens, patients et législateurs). De plus, les débats médiatiques, notamment sur la bioéthique, assurent la diffusion de la technologie et favorisent ainsi l'acceptabilité du public en lui assurant que des choix sécuritaires ont été effectués par l'élaboration de normes éthiques. Les auteurs concluent que les nouvelles technologies, les industries et les problèmes éthiques sont co-construits et mutuellement forgés : la PGt est à la fois de la recherche expérimentale, une industrie émergente et un discours bioéthique.

En 2006(a), Hedgecoe publie une autre étude empirique sur le sujet. Son analyse est aussi basée sur la théorie de la *sociologie des attentes* et du concept de « *Core Set* » (c.-à-d. comment la communauté scientifique répond aux controverses, expériences et aux influences externes) de Collins (1987)¹²⁰. Son hypothèse de départ est que l'importante médiatisation de la découverte du lien entre le génotype APOE4 et le médicament Tacrine à la base d'une controverse¹²¹, aurait créé des attentes sur la médecine personnalisée, alors que la majorité des spécialistes de la maladie d'Alzheimer (ces spécialistes représentent pour l'auteur la culture du « *Core Set* ») considèrent ces résultats comme erronés ou ayant peu de valeurs. Ainsi, lorsque la nouvelle est reprise par des « non-spécialistes » (gens hors du « *Core Set* » ; financeurs et législateurs) dans des revues ou des médias qui ignorent tout de la controverse, seule la nouvelle d'une découverte importante est véhiculée. L'absence

¹¹⁹ Analyse de documents basée sur certains concepts de la sociologie des attentes tels que les réseaux socio-techniques, la structuration sociale des technologies et la création de visions alternatives et d'enrôlement de supports sociaux (Hedgecoe 2003).

¹²⁰ Voir : Collins (1987). Certainty and the public understanding of science: Science on television. *Social Studies of Science*. 17. 689-713.

¹²¹ Son étude empirique consiste à une analyse d'articles sur la controverse scientifique APOE4-Tacrine et d'entretiens avec vingt-sept (24 du UK et 3 des États-Unis) cliniciens, chercheurs, législateurs, représentants de l'industrie, tous spécialistes de l'Alzheimer (représentants du *Core-Set*). L'APOE4 est reconnue comme un marqueur de prédisposition de la maladie d'Alzheimer. La controverse étudiée par Hedgecoe a été initiée en 1995 par la publication de la découverte (Judes Poirier – Université McGill) d'un lien entre l'allèle APOE4 et la réduction de la réponse au médicament anti-Alzheimer nommé Tacrine (inhibiteur de l'acétylcholinestérase). Plusieurs auteurs ont rejeté cette découverte, d'autres l'ont appuyé. Hedgecoe mentionne que l'industrie a réfuté l'existence du lien entre APOE4 et la Tacrine pour préserver ses investissements dans le développement de la Tacrine. Notamment car l'existence du lien signifie une diminution du marché de la Tacrine. Le débat sur l'APOE4 était déjà controversé bien avant la polémique de la Tacrine, des experts étant pour l'utilisation du test prédictif de l'Alzheimer APOE4, d'autres contre (Hedgecoe 2006a).

de controverse dans ces sources et l'optimisme sur la découverte du lien APOE4-Tacrine génère des attentes sur la médecine personnalisée. Selon Hedgecoe, ce processus produit une représentation de la PGt telle une « *Science Alien* », c'est-à-dire une image inexacte créée par des « non-spécialistes » sans qu'il y ait consultation de vrais spécialistes du domaine. Cette image inexacte sera transmise dans les médias et aux législateurs. Hedgecoe (2006a) traduit ce phénomène par le fait que plus on s'éloigne de l'article original de la découverte du lien APOE4-Tacrine, plus la promesse de médecine personnalisée se propage et moins la controverse et les enjeux sont perceptibles. Ce que Collins (1987)¹²² décrit ainsi : «...*distance lends enchantment* » (p.692).

Plusieurs auteurs (Bubela 2006, Caulfield 2005, Konstantinopoulos 2009, Nebert 2004, PCAST 2008, SACGHS 2008) estiment que l'éducation de la population et des décideurs sur les enjeux, les risques et les bénéfices réels de la génétique-génomique et de ses applications permettrait de faire des choix rationnels et sécuritaires ainsi que de contrebalancer les attentes (« *hype* ») et les perceptions véhiculées par les médias. Enfin, une population bien informée pourrait contribuer à l'établissement de règles encadrant l'intégration d'une technologie dans le système de santé (ERSC 2003, Garland 1999, Nuffield Council on Bioethics 2003, The Royal Society 2005). Il y a donc un consensus sur le fait qu'il faut favoriser une éducation « informée » de la population et des décideurs (Bubela 2006, Caulfield 2005, Goldstein 2003). Il existe d'ailleurs quelques initiatives importantes au Québec¹²³. Bien que très louables et absolument nécessaires, ces initiatives ne rejoignent qu'une infime partie de la population (surtout des jeunes). Les participants à ces initiatives ont souvent un intérêt déjà présent pour les sciences et s'informent par le biais de différents médiums. Plusieurs auteurs souhaitent que des programmes d'éducation ciblent plus largement la population, mais également les décideurs-législateurs et les professionnels de la santé (CST 2006, SACGHS 2008, Shastry 2006). Selon Rogaush (2006)¹²⁴, les diversités dans la compréhension et les connaissances sur la PGt font en sorte qu'il

¹²² Voir : Collins (1987). Certainty and the public understanding of science: Science on television. *Social Studies of Science*. 17. 689-713. (citation en p. 692).

¹²³ Par exemple : l'exposition du Génie du Génome (<http://nature.ca/genome/>) initiée par le Musée canadien de la nature, les IRSC et Génome Canada; l'Expo-Sciences Bell (www.exposciencesbell.gc.ca); le Festival Eurêka (kiosques, activités, animation) initiée par le Centre des sciences de Montréal, le CRÉ Montréal et le Gouvernement du Québec.

¹²⁴ L'auteur se base sur les résultats d'une étude qualitative qu'il a effectuée en Allemagne par le biais d'entrevues avec cent six médecins et cent quatre-vingt seize patients participant à un essai clinique sur l'asthme et qui ont démontré une grande diversité de connaissance et d'acceptabilité de la PGt (Rogaush 2006).

serait essentiel de développer des modèles d'éducation différents en fonction de l'état des connaissances de différents groupes (p.ex. patients et médecins).

1.4.3 Les questions éthiques liées à l'information génétique

Les nombreux questionnements et débats éthiques sur l'information génétique, non résolus depuis plusieurs années, seraient un obstacle important à la translation de la PGt dans la pratique clinique (Breckenridge 2004, Mahlknecht 2005, Mancinelli 2000, Shastri 2006, Van Delden 2004). Les questions éthiques les plus souvent soulevées dans la littérature sont le respect de la vie privée et de la confidentialité, l'information secondaire, les génotypes orphelins, la discrimination et la stigmatisation. Ces questions éthiques concernent toutes les étapes de translation des tests de PGt et seront exposées dans les sections qui suivent.

1.4.3.1 Respect de la vie privée et confidentialité de l'information génétique

La majorité des questionnements et des débats portant sur l'information génétique dans la littérature concerne les principes éthiques de respect de la vie privée et de la confidentialité de l'information propre à un individu (Thomas 2004). Ces questionnements et débats viennent du fait que la collecte et l'entreposage de l'information génétique d'un individu amènent la possibilité que cette information soit utilisée à mauvais escient; par exemple, des assureurs et des employeurs qui voudraient minimiser leurs coûts d'assurance santé en renonçant à la couverture des non-répondeurs (Robertson 2002). La violation de la vie privée (par les assureurs et employeurs) est la plus grande crainte de 36 % des patients interviewés dans une étude allemande sur les enjeux de la PGt¹²⁵ (Rogaush 2006). Cette crainte a aussi été soulevée comme très importante pour les seize experts¹²⁶ interviewés par la TA-Swiss (2004) et pour les répondants d'une étude de Issa (2009)¹²⁷.

La possibilité d'utilisation non appropriée de l'information génétique renforce l'importance, selon certains auteurs, de développer une réglementation adéquate (Melzer 2003, Robertson 2002, Weinshilboum 2004). Actuellement, aucune loi n'existe

¹²⁵ Entretiens téléphoniques avec des médecins (n=106) et des patients (n=196) participant à un essai clinique sur l'asthme. L'étude avait pour objectif d'analyser les perceptions, les craintes, les attentes et les espoirs des répondants quant à l'utilisation de tests de PGt pour l'asthme (Rogaush 2006).

¹²⁶ Experts des domaines médical, juridique, économique et social (TA-Swiss 2004).

¹²⁷ Quatre *focus groups* de 8 à 10 patients chacun; les patients ont été recrutés de cliniques externes du *Methodist Hospital in Houston*, Texas, États-Unis (Issa 2009).

spécifiquement sur la protection de l'information génétique. Plusieurs pays ont des lois de protection du respect de la confidentialité et de la vie privée de l'information personnelle et médicale. Ces lois, et l'étendue de protection, diffèrent selon les systèmes de santé et les climats politiques (Weinshilboum 2004). La Commission de l'accès à l'information du Québec (CAI) est l'organisme responsable de la protection des données médicales au Québec. Cet organisme a pour responsabilité la gestion de la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q, ch. A-2.1) et de la *Loi sur la Protection des renseignements personnels dans le secteur privé* (L.R.Q., ch. P-39.1)¹²⁸. Au Canada, le Commissariat à la protection de la vie privée assure ce rôle avec *Loi sur l'accès à l'information* (L.R.C, 1985, ch. A-1) et la *Loi sur la protection des renseignements personnels* (L.R.C, 1985, ch. P-21)¹²⁹. Aux États-Unis, la protection de la vie privée est sous la juridiction fédérale de l'HIPAA (*Health Insurance Portability and Accountability Act, Public Law 104-191, 104th congress, 1996*)¹³⁰. Dans ces lois, l'information génétique est considérée comme toute autre information personnelle ou médicale. Il n'y a donc aucune distinction en regard d'une information de santé provenant d'un test biochimique ou génétique¹³¹.

1.4.3.2 Information secondaire

Une des plus récentes préoccupations observée dans la littérature est l'éventualité qu'un test de PGt révèle des problèmes de santé non recherchés, c'est-à-dire des informations secondaires (Buchanan 2002, Goldstein 2003, Haga 2008, Netzer 2004, Nuffield Council on Bioethics 2003, Robertson 2002, Shastri 2006, Van Delden 2004). Ce risque n'est pas spécifique à la PGt et concerne les autres tests génétiques. Pour la PGt, ce risque devient surtout possible lorsque les biomarqueurs détectés correspondent à des récepteurs, transporteurs et autres enzymes impliqués dans la

¹²⁸ Au Québec, pour la CAI, voir : <http://www.cai.gouv.qc.ca/>; pour la L.R.Q, ch. A-2.1 (à jour au 1^{er} mars 2009), voir : http://www2.publicationsduQuebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=2&file=%2F%2FA_2_1%2FA2_1.htm; consultés le 10 mars 2009; pour la L.R.Q. c. P-39.1 (à jour au 1^{er} février 2009), voir : <http://www.canlii.org/fr/qc/legis/lois/lrq-c-p-39.1/derniere/lrq-c-p-39.1.html>; consulté le 12 novembre 2009.

¹²⁹ Au Canada, pour le Commissariat à la protection de la vie privée, voir : <http://www.privcom.gc.ca/>; pour la L.R.C, 1985, ch. A-1 (à jour au 11 février 2009), voir : <http://lois.justice.gc.ca/fr/A-1/index.html>; pour la L.R.C, 1985, ch. P-21 (à jour au 11 février 2009), voir : <http://lois.justice.gc.ca/fr/p-21/257759.html>; consultés le 15 février 2009.

¹³⁰ Aux États-Unis, pour l'HIPAA, voir : <http://www.cms.hhs.gov/HIPAAGenInfo/Downloads/HIPAALaw.pdf>; consulté le 15 février 2009.

¹³¹ Il existe un débat dans la littérature sur « l'exceptionnalisme génétique », c'est-à-dire sur la distinction de l'information génétique comparativement aux autres données médicales en raison de sa sensibilité individuelle, familiale et universelle ainsi que pour sa propension à prédire des événements de santé possibles. L'Unesco (2003) prône l'adoption de lois concernant la vie privée et la confidentialité distinctes et plus agressives quant à l'information génétique, alors que d'autres (Gostin 1999, Kakuk 2006, Kosseim 2004, Lemmens 2001, Nuffield Council on Bioethics 2002, 2003) estiment que l'information génétique n'est pas plus sensible que toute autre information de santé.

réponse aux médicaments et dans le développement d'une maladie (c.-à-d. prédispositions, progression ou pronostic) (Nuffield Council on Bioethics 2003). Par exemple, un génotype corrélé à une réponse négative aux médicaments peut révéler une progression plus rapide de la maladie ou une sévérité plus prononcée des effets associés à la maladie (Buchanan 2002, Netzer 2004). Le Tableau VI (p.65) expose certains exemples de biomarqueurs pouvant révéler des informations secondaires.

Tableau VI

Biomarqueurs de PGt pouvant révéler des informations secondaires

BIOMARQUEURS	INFORMATIONS SECONDAIRES
NAT2 (N-Acetyl Transférase-2)	Les pauvres acétylateurs (comme un métabolisateur lent; ML) sont associés à une incidence plus élevée de cancers induits par des toxiques environnementaux. Les risques sont encore plus élevés pour les pauvres acétylateurs fumeurs.
APOE4 (Apolipoprotéine E)	Le variant APOE4 est associé à la réponse des Statines (hypolipidémiants) et du Warfarin (anticoagulant) ainsi qu'à la maladie d'Alzheimer.
HER2+ (Récepteur HER2)	Le niveau d'expression du récepteur HER2 permet de déterminer la réponse à l'anticancéreux Herceptin mais renseigne en même temps sur le pronostic de survie du cancer du sein (une surexpression génétique de HER2 signifie une plus grande agressivité du cancer; métastases).
RYR1 (Ryanodine Récepteur)	Certains des polymorphismes du RYR1 reliés à des effets indésirables dangereux ou à la mortalité lors d'anesthésie, sont aussi associés à l'hyperthermie maligne et la myopathie congénitale. Les membres de la même famille ont 50 % des chances d'être affectés de la même condition.
DRD2*A1A2 (Récepteur de la dopamine)	Le variant A1A2 du récepteur de la dopamine est associé à la réponse au Bupropion (pour l'indication d'aide antitabagique) et de thérapies de remplacement de la nicotine, mais également, selon certaines études, à l'alcoolisme (prédisposition).
GNB3 (<i>Guanine Nucleotide Binding protein Beta polypeptide 3</i>)	Peut prédire la réponse aux antidépresseurs mais donne également des informations sur les risques d'hypertension et de diabète de type 2.

Sources : Haga 2008, Netzer 2004.

La révélation d'informations secondaires transpose aux tests de PGt, les mêmes enjeux éthiques que tout autre type de test génétique : 1) l'impact psychologique de se savoir prédisposé à une maladie génétique (tests MDT) ou d'être atteint d'une

maladie génétique (tests génétiques de maladies monogéniques); 2) la culpabilité engendrée par la probabilité que sa famille ait la même prédisposition; 3) l'éventualité qu'il n'y ait aucun traitement pour cette maladie (Netzer 2004). La non-révélation d'une information secondaire fait en sorte qu'un patient n'est pas informé d'une prédisposition de maladie; cette situation peut mener à de graves préjudices si des mesures ne sont pas prises pour prévenir ou contrevenir à cette prédisposition (Netzer 2004, SACGHS 2008). Il n'existe présentement aucune ligne directrice ou cadre éthique en regard de l'obligation de révéler ou non des informations secondaires aux patients. La décision demeure entre les mains des médecins. Certains auteurs estiment que la meilleure façon d'éviter le problème d'information secondaire est de sélectionner minutieusement les biomarqueurs à détecter et de considérer ce critère dans l'évaluation des tests génétiques (Buchanan 2002, Freund 2002, Haga 2008, Robertson 2002).

1.4.3.3 Consentement libre et éclairé

Le respect de l'autonomie et de la protection des patients quant à l'exécution d'une intervention médicale se fait, entre autre, par l'obtention d'un consentement libre et éclairé. Au niveau des tests génétiques, un tel consentement assure que le patient consent à passer un test qui détecte une information génétique spécifique (information primaire¹³²). Selon Robertson (2002), la forme du consentement (verbal ou écrit) devrait être proportionnelle aux risques entraînés par un test. Dans plusieurs cas, tels que pour les tests diagnostics standards (tests biochimiques) et les tests de PGt, qui comportent en général peu de risques psychosociaux, un consentement verbal serait suffisant (Buchanan 2002, Nuffield Council on Bioethics 2003, Robertson 2002). Par exemple, pour la PGt, ce consentement pourrait consister en une déclaration au patient « qu'il sera testé spécifiquement et uniquement pour voir si le médicament produira un effet indésirable ou s'il sera efficace ». Le patient consent alors à faire le test et à recevoir l'information primaire détectée par le test.

Certains auteurs estiment que lorsqu'une information secondaire est susceptible d'être engendrée par le test et qu'il y a possibilité de préjudice psychosocial, l'information ne devrait être communiquée aux patients que suite à un consentement écrit (Buchanan 2002, Haga 2008, Nuffield Council on Bioethics 2003, Robertson 2002). Le médecin

¹³² Information primaire : pour laquelle le test a été commercialisé ou les services de laboratoire demandés.

devrait être en mesure de distinguer entre un test à risques faibles (sans information secondaire) qui nécessite un consentement verbal et un test à risques élevés (avec possibilité d'information secondaire)¹³³ qui nécessite un consentement écrit (Robertson 2002). Selon Netzer (2004), comme la PGt constitue un domaine de recherche dynamique et encore incertain, un test à faible risque aujourd'hui peut s'avérer à risque élevé demain. Pour Buchanan (2002), les tests ne sont pas à risques faibles ou élevés en eux-mêmes, le risque dépend du caractère de l'information transmise et de la présence de protections adéquates pour prévenir la mauvaise utilisation de l'information. Pour Netzer (2004), le type d'information prélevée (CYPs450, récepteurs, transporteurs), sa provenance (cellule somatique ou germinale), la pénétrance du génotype et la fréquence allélique, représentent les caractéristiques qui renseignent sur le niveau de risque d'un test. Pour cet auteur, quelque soit la forme du consentement, le patient doit être informé « que les résultats du test peuvent engendrer des informations secondaires ». Le patient décide alors s'il désire, ou non, les recevoir, si tel est le cas (Netzer 2004). Quoi qu'il en soit, Haga (2008) estime que la révélation des informations secondaires et la forme du consentement requis devraient être discutées par les législateurs et les professionnels et ajoutées aux guides de pratiques et lignes directrices de certains tests de PGt.

Suite aux résultats d'une étude qualitative¹³⁴ qu'il a effectuée au Royaume-Uni, Hedgecoe (2005) estime qu'une approche au « cas par cas » est beaucoup plus de mise que le respect de lignes directrices générales de bioéthique lorsqu'il s'agit d'appliquer un consentement. Pour l'auteur, un consentement en milieu clinique doit être flexible et doit s'ajuster au contexte et aux contingences du milieu. En effet, selon ses résultats, ce qui influence les cliniciens quant à l'application d'une procédure de consentement n'est pas l'éthique, mais plutôt le statut épistémologique d'une technologie. Par exemple, pour plusieurs des cliniciens interviewés, le test Her2 qui accompagne Herceptin est considéré comme un test de pathologie standard (test biochimique), alors que dans les lignes directrices, celui-ci est qualifié de « test de génétique » et nécessite la signature d'un consentement éclairé. Pour ces cliniciens, ce test, « une technologie ordinaire », ne devrait pas nécessiter un consentement

¹³³ Un des biomarqueurs exposés dans le Tableau VI (p.65).

¹³⁴ Entretiens (tenus entre janvier 2002 et juillet 2003) avec vingt-cinq spécialistes en cancer du sein (cliniciens, chercheurs-cliniciens, chercheurs et pharmaciens oncologistes). Il aborde avec ces experts l'utilisation de l'Herceptin dans la pratique clinique (l'Herceptin a été accepté au Royaume-Uni par le NICE durant la période des entrevues). L'analyse est basée sur la théorie de construction sociale des technologies (SCOT), plus particulièrement le concept de « flexibilité interprétative » (c.-à-d. différents groupes sociaux ont différentes interprétations d'une technologie) (Hedgecoe 2005).

écrit. Hedgecoe (2005) conclut de son étude que la réglementation d'une technologie ayant plusieurs applications et enjeux éthiques distincts, telle que la PGt, doit se faire au cas par cas, en se basant sur l'impact de cette technologie dans la clinique et dans la société.

1.4.3.4 Génotype orphelin

Un des enjeux éthiques spécifiques à la PGt / PGx est la création de génotypes orphelins. Les génotypes orphelins correspondent à des individus ou à des groupes d'individus ayant des statuts de mauvais ou de non-répondeurs et pour lesquels il n'y a pas de traitements alternatifs (c.-à-d. ensemble minoritaire hétérogène de patients qui possède un profil génétique divergent par rapport à la population) (Buchanan 2002, Joly 2004, TA-Swiss 2004, Van Delden 2004). Certains auteurs craignent que ces patients se voient refuser, à tort, puisqu'il s'agit d'une prédisposition, les médicaments pour lesquels ils ont été identifiés mauvais ou non-répondeurs (Joly 2004, Rothstein 2001, Smart 2004, Van Delden 2004). Les experts interviewés¹³⁵ sur les enjeux de la PGt par le Centre d'évaluation des technologies TA-Swiss (2004), évoquent eux aussi la crainte d'inégalité d'accès à certains médicaments pour les porteurs de génotype orphelin. Pour ces raisons, certains patients pourraient refuser de faire un test par crainte de se voir classifiés de « patients difficiles à traiter ou non traitables » (Goldstein 2003, Smart 2004, Van Delden 2004). Une autre crainte soulevée est celle du désinvestissement des médecins face aux non-répondeurs (Hall 2003). Selon Hasselman (2004), les génotypes orphelins feront face à un abandon prématuré des soins de santé. Enfin, certains craignent que, comme pour les médicaments orphelins (médicaments développés pour des maladies rares), les génotypes orphelins se voient oubliés par les pharmaceutiques (Joly 2004, Mordini 2004). En effet, comme cela représente un marché peu attrayant en termes de profits, l'industrie serait réticente à développer des médicaments pour une petite population (Buchanan 2002, Freund 2002, Hall 2003, Jai 2004, Mordini 2004, Nuffield Council on Bioethics 2003, Smart 2004, TA-Swiss 2004).

Plusieurs auteurs suggèrent que des dispositions (p.ex. exclusivité de marché de sept ans) et des avantages financiers (p.ex. crédits d'impôt) semblables à la loi constitutive

¹³⁵ Entrevues d'experts en médecine, droit, économie et sociologie (n=16) (TA-Swiss 2004).

des médicaments orphelins (États-Unis¹³⁶ et Japon) soient développés pour la PGt afin de répondre au principe de justice sociale (Buchanan 2002, Freund 2002, Jai 2004, Melzer 2003, Rothstein 2001, TA-Swiss 2004). Le *Nuffield Council on Bioethics* (2003) au Royaume-Uni recommande plutôt d'adopter une approche non seulement nationale, mais mondiale afin de mieux définir le marché potentiel de toute nouvelle molécule. Une autre suggestion est de créer des fonds de recherche pour les groupes orphelins par le biais de partenariats public-privé. L'État aurait un devoir moral de favoriser le développement de médicaments pour les minorités en termes de justice collective et d'équité (Hall 2003, Jai 2004, Mordini 2004, Smart 2004, TA-Swiss 2004, The Royal Society 2005, Van Delden 2004). Dans une même logique, Buchanan (2002) suggère que l'industrie pharmaceutique partage les profits encaissés pour leurs médicaments à grand succès (communément appelé : « *blockbusters* ») en les réinvestissant dans le développement de médicaments orphelins. Toutefois, les pharmaceutiques semblent vouloir se désengager du débat en soulignant que la PGt ne crée pas des orphelins, mais qu'elle les identifie (Joly 2004).

1.4.3.5 Discrimination et stigmatisation

L'importance accordée à la protection de la vie privée vient, entre autres, de la crainte de discrimination et de stigmatisation de la part des employeurs et des assureurs envers les individus ayant des prédispositions génétiques. La discrimination génétique est un déni des droits, des privilèges et des opportunités basés sur l'information génétique d'un diagnostic ou d'un pronostic. La stigmatisation consiste en l'image négative que la société se fait d'une prédisposition ou d'une déficience (Epps 2003). La peur de la discrimination est souvent citée lors d'un refus d'effectuer un test génétique (Epps 2003, SACGHS 2008). Elle est aussi citée par plusieurs auteurs comme une crainte et une barrière à l'application de la PGt dans la pratique clinique (Smart 2004, Van Delden 2004). Dans une étude qualitative de Rogaush (2006) (entretiens avec des médecins et des patients)¹³⁷, une des plus grandes craintes des médecins (61 %) est que leurs patients soient discriminés par les assureurs. Cette crainte est aussi ressortie comme l'une des plus importantes pour les experts interviewés (médecine, droit, économie et sociologie) dans une étude qualitative sur les enjeux de la PGt du Centre d'évaluation des technologies TA-Swiss (2004).

¹³⁶ *Orphan Act Drug* : Pub.L.No.97-414, 96 Stat.2049 (1983) (amendé : 21 U.S.C.§§ 360aa – ee (1998)). Voir à la FDA : <http://www.fda.gov/orphan/oda.htm>; consulté le 15 février 2009.

¹³⁷ Entretiens téléphoniques avec des médecins (n=106) et des patients (n=196) participant à un essai clinique sur l'asthme. L'étude avait pour objectif d'analyser les perceptions, les craintes, les attentes et les espoirs des répondants quant à l'utilisation de tests de PGt pour l'asthme (Rogaush 2006).

Les risques de discrimination et de stigmatisation reliés à l'information génétique prélevée de tests de PGt, et associés aux CYPs450, seraient moindres que ceux reliés aux autres tests génétiques, notamment les tests MDT (Breckenridge 2004). La discrimination de la famille d'un porteur d'une prédisposition de non-réponse ou encore d'un effet indésirable est beaucoup moins probable pour la PGt sauf si des informations secondaires sur des maladies sont révélées. Il existe toutefois une possibilité de discrimination pour des génotypes orphelins et/ou des groupes ethniques ayant une prépondérance pour certains polymorphismes (Buchanan 2002, Epps 2003, Joly 2004, The Nuffield Council on Bioethics 2003, Roses 2000a et b). Par contre, tous ne croient pas en une discrimination accrue pour les groupes ethniques ou les races. En effet, pour certains, la possibilité de gestion thérapeutique par l'information génétique détournerait la tradition d'identification et de traitement selon les catégories raciales¹³⁸ (Epps 2003, Melzer 2003). D'ailleurs selon Epps (2003), l'hétérogénéité à l'intérieur même d'une race, écarte l'utilisation de groupes raciaux comme indicateurs fiables en clinique, par exemple pour prédire la réponse aux médicaments.

La discrimination par les employeurs demeure aussi une possibilité dans le cas où les tests servent à détecter des réponses inadéquates à l'exposition de produits toxiques, et ce, afin de sélectionner des employés non vulnérables aux intoxications. Le 21 mai 2008, les États-Unis ont finalement adopté une protection contre la discrimination des employeurs et des assureurs : le *Genetic Information Non-Discrimination Act* (GINA) (*Public Law 110-233*)¹³⁹. Après treize ans de lobbying de la part de généticiens, de groupes de patients et de familles, les membres du congrès des États-Unis ont signé GINA (Allingham-Hawkins 2008). Cet événement a été particulièrement médiatisé. GINA assure aux américains que leur information génétique ne sera pas utilisée à mauvais escient par des assureurs ou des employeurs. Plus précisément, GINA interdit aux assureurs de renoncer à la couverture ou de charger des primes plus élevées à un individu en santé sur la seule base de prédispositions génétiques d'une maladie future. Au niveau des employeurs, GINA interdit d'utiliser l'information génétique lors d'une décision d'embauche, de licenciement, de remplacement ou de promotion. De plus, GINA interdit aux employeurs et aux assureurs de demander aux

¹³⁸ Selon Epps (2003), le fait de considérer les races et non les variations génétiques compromettrait le développement de médicaments efficaces. Pour Melzer (2003), la PGt serait un biomarqueur plus efficace et sensible de la réponse aux médicaments que la race.

¹³⁹ Le Président George W. Bush a signé GINA le 21 Mai, 2008, voir : <http://thomas.loc.gov/cgi-bin/bdquery/z?d110:h.r.00493>; consulté le 4 février 2009.

participants ou aux employés de se soumettre à des tests génétiques. Des pénalités seront imposées contre les employeurs et les assureurs qui contreviennent à ses interdictions (jusqu'à 300 000 dollars US).

GINA a eu plusieurs supporters : le sénateur Ted Kennedy qui considère GINA comme « *The first major new civil rights bill of the new century* »; le U.S. Equal Employment Opportunity Commission (EEOC) qui estime que GINA aide à construire un milieu de travail équitable pour tous¹⁴⁰; le NHGRI (*National Human Genome Institute*) qui croit pour sa part qu'une telle protection est nécessaire d'un côté pour assurer que la recherche biomédicale continue d'avancer et d'un autre côté pour que les patients soient confortables avec l'utilisation de tests génétiques. Pour le NHGRI et d'autres supporters tels que Resnick (2008), GINA est un pas important pour l'avancement de la médecine personnalisée :

« Fear of discrimination has also kept families and individuals from volunteering to participate in genetic research studies and clinical trials. As a result, valuable genetic data has not been incorporated into clinical trials. It is this data that is the basis for what is referred to as "personalized medicine," matching the right patient with the right drug or right dose of the drug... With the passage of GINA and the removal of one barrier, we can hope that individuals and families will take advantage of genetic tests. It is also hoped that the increased use of genetic tests encouraged by GINA will have a positive effect on a burgeoning personalized medicine industry. » (Resnick 2008)

Afin que GINA soit respecté par les personnes concernées, des brochures ont été diffusées aux médecins, aux patients, aux assureurs, aux comités d'éthique et aux employeurs. De plus, un site Internet interactif d'information a été développé par le Genetics & Public Policy Center (E.U.) (Genetics & Public Policy Center 2008).

¹⁴⁰ Pour de l'information sur les déclarations de T. Kennedy, voir : http://kenedy.senate.gov/newsroom/press_release.cfm?id=4FCF8E86-4706-4E74-B451-36253C5A425D; pour les déclarations de l'EEOC, voir : http://www.dnapolicy.org/news.release.php?action=detail&pressrelease_id=125; consultés le 4 février 2009.

1.5 L'IMPORTANCE DES MÉDIAS, DES REPRÉSENTATIONS ET DU CONTEXTE LOCAL DANS LA TRANSLATION

Les parties précédentes de ce chapitre ont décrit la PGt, ses différentes applications et les barrières (lacunes et incertitudes scientifiques, législatives, professionnelles et éthiques) de sa translation telles qu'exposées dans la littérature internationale. Le Tableau VII (p.72) résume ces éléments.

Tableau VII

Résumé des applications, des barrières et des questions éthiques reliées aux tests de PGt et exposées dans la littérature

Applications de la PGt dans la clinique	<ul style="list-style-type: none"> - Amélioration de la sécurité et de l'efficacité des médicaments commercialisés - Produits combinés test-médicament - Sauvetage des médicaments rejetés du marché ou retirés en phases II et III - Surveillance post-commercialisation des médicaments
Barrières : entrée dans le système de santé	<ul style="list-style-type: none"> - Manque de réglementation, d'évaluation (validité analytique et clinique) et de données probantes (complexité PGt) - Lacunes au niveau de l'allocation des ressources (plan de remboursement et évaluation du coût-efficacité)
Barrières : adoption et diffusion dans les milieux professionnels et la population	<ul style="list-style-type: none"> - Manque de connaissances et d'éducation en génétique des professionnels, des décideurs et de la population - Résistance des médecins généralistes - Difficultés quant aux rôles et aux tensions entre professionnels
Questions éthiques non résolues (reliées à l'information génétique)	<ul style="list-style-type: none"> - Respect de la vie privée et de la confidentialité - Information secondaire et consentement - Génotypes orphelins et discrimination génétique

Ces divers éléments (applications, barrières et questions éthiques) permettent de voir la diversité et la complexité du domaine de la PGt, les nombreux débats et enjeux, les difficultés de sa translation vers la clinique ainsi que la multiplicité des intérêts et des acteurs impliqués. À cet égard, les études empiriques (qualitatives) décrites dans ce

chapitre¹⁴¹ auront permis de documenter ces différents éléments dans des conditions réelles de pratique. Le choix d'effectuer une étude empirique pour cette thèse vient en partie de cet apport.

Malgré une description assez complète dans la littérature internationale des barrières et des enjeux associés à la translation de la PGt, plusieurs questions demeurent en suspens :

- Aucune des études présentées n'explore la situation de la PGt au Québec, ni au Canada. Les études recensées proviennent majoritairement de l'Europe, surtout du Royaume-Uni. Il est difficile d'extrapoler au système de santé québécois les barrières et les enjeux soulevés dans ces études. Comme il s'agit d'orienter le développement de mécanismes et de politiques appliqués à un contexte local de translation, il est essentiel de réaliser une étude empirique dans ce contexte. Hedgecoe (2005, 2006b) a d'ailleurs souligné l'importance de considérer le contexte dans l'évaluation des enjeux et des facteurs d'adoption d'une technologie aussi complexe que la PGt. Mais également des auteurs tels qu'Irvin (2007), Graham (2007) et Larkin (2007) qui s'intéressent à la translation des technologies.
- Aucune des études présentées ne décrit les différentes représentations de la PGt véhiculées dans différentes sources documentaires, notamment les médias (Hedgecoe 2003, 2004, 2006a). La seule représentation proposée par Hedgecoe (2006a) est celle de « *Science Alien* », qui est sa représentation, et non celle des divers acteurs impliqués dans le domaine.
- Très peu d'études présentées confrontent ces deux éléments : la réalité du contexte et les représentations de la PGt¹⁴². Il est pourtant essentiel de les mettre en perspective pour mieux comprendre le délai de translation. Si, tel que le mentionne Hedgecoe (2003, 2004, 2006a), les attentes véhiculées dans les médias et la littérature influencent les financeurs et les législateurs en faveur du développement de la PGt, pourquoi y a-t-il un délai de translation?

¹⁴¹ Ces études ont été regroupées dans des Tableaux (Tableaux XXV, XXVI, XXVII; appendice 3, p.iii) autour de trois thèmes principaux : 1) représentations et construction sociale de la PGt; 2) réglementation de la PGt; 3) enjeux (cliniques, sociaux et éthiques) de la PGt. Les études portant sur la PGx ont été exclues. Un tel regroupement a permis d'identifier et d'isoler les objectifs de ces études, les thèmes abordés, les méthodes et les cadres de références utilisés ainsi que des principaux résultats obtenus.

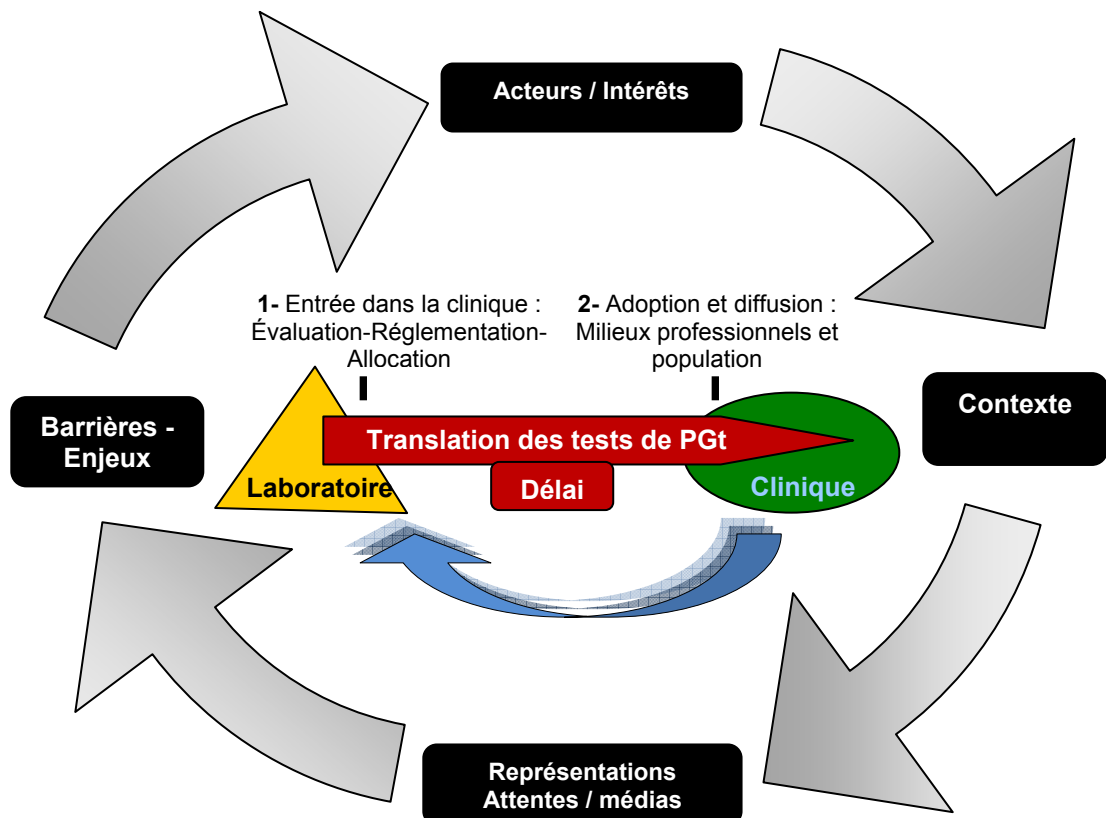
¹⁴² Sauf Hedgecoe, qui touche en partie cet aspect dans son article sur l'APOE (2006a).

D'où la nécessité de mieux comprendre également la dynamique entre tous les éléments en interaction lors de la translation (contexte, médias, attentes, représentations, acteurs, intérêts, enjeux, etc.). Présentement, aucune étude n'évalue cette dynamique. La Figure 6 (p.74) schématise les éléments qui interagissent lors des étapes de translation (stade 2).

La thèse, de par ses objectifs, tient à combler le manque de connaissances actuelles dans la littérature internationale sur : 1) le contexte de translation et d'utilisation des tests de PGx spécifique au Québec; 2) les représentations de la PGt dans les médias et autres sources documentaires; 3) la confrontation de ces deux éléments; 4) la dynamique entre tous les éléments en interaction lors des étapes de translation des tests de PGt au Québec. Afin de pallier au manque de connaissances, et enrichir le débat actuel, les questions de recherche suivantes ont été développées : quelles sont les attentes et les représentations sur la PGt au Québec?; quelles sont les conditions d'utilisation et de translation ainsi que les enjeux associés aux tests de PGt au Québec?

Figure 6

Éléments en interaction tout au long des deux étapes de translation



1.6 CADRE CONCEPTUEL

Afin de répondre aux questions de recherche, il est nécessaire de se doter d'outils conceptuels provenant de divers domaines de recherche. Les domaines retenus sont ceux de la sociologie de la santé et de l'évaluation des technologies de la santé (ETS).

Les concepts de sociologie de la santé tels que celui des représentations sociales, et particulièrement la génétisation, permettent de comprendre les représentations véhiculées sur la PGt dans la société. Ces concepts décrivent aussi le lien entre les représentations et les médias et mettent en situation l'*a priori* imaginaire de la PGt provenant de la génétique. De plus, ils renseignent sur l'opinion, les attitudes, les normativités et les prises de décisions des acteurs sociaux (Garland 1999).

L'ETS, plus spécifiquement le cadre d'évaluation développé par Lehoux et Blume (2000), permet l'étude des implications socio-politiques d'une technologie. Bien qu'il ne s'agisse pas ici de réaliser une étude d'évaluation des technologies, les différentes questions de ce cadre (Tableau VIII, p.84) permettent de guider l'analyse en considérant les éléments les plus importants de son adoption et ainsi mettre en contexte (« contextualiser ») la technologie. L'apport de l'ETS et de ce cadre est aussi d'orienter le développement de politiques en les situant dans différents espaces décisionnels (micro, méso, macro), contribuant ainsi à la réflexion sur l'élaboration de mécanismes de translation et de politiques associées.

Il est difficile de cerner tous les éléments pouvant influencer la translation et l'utilisation des tests de PGt avec un seul de ces concepts, ensemble ils permettent de mieux décrire et comprendre l'influence des éléments (représentations-contexte) associés à l'adoption d'une technologie. Les représentations traduisent les appréhensions et les espoirs que les membres d'une collectivité expriment face à une technologie et permettent ainsi de mieux comprendre les convergences, les divergences, les idées dominantes et émergentes des acteurs sociaux et la projection dans le futur que ces représentations supposent pour eux (Ducharme 2003). Le cadre de Lehoux et Blume, quant à lui renseigne plus explicitement sur la dynamique du contexte dans lequel s'inscrit la technologie par la description des implications, des influences et des enjeux qui font partie intégrante de cette technologie. Tous deux

permettent également l'orientation de politique ; les représentations englobent « l'arrière-plan symbolique » des fondations normatives d'une éventuelle réglementation, alors que l'objectif même de l'ETS et des questions du cadre de Lehoux et Blume est d'orienter la prise de décision.

Ainsi, la présentation du cadre conceptuel se fera en deux parties. Tout d'abord les représentations sociales et la génétisation ainsi que leurs liens avec les médias seront présentés. Par la suite, le cadre d'évaluation des implications socio-politiques des technologies développées par Lehoux et Blume (2000) sera exposé.

1.6.1 Les représentations sociales, la génétisation et les médias

« Les représentations sociales circulant dans les discours, sont portées par les mots, véhiculées par les messages et images médiatiques et cristallisées dans les conduites. » (Jodelet 1989, p.32.)

Une représentation consiste en une image mentale, une interprétation, une perception ou une perspective que chacun se fait de la réalité. Une réalité qui est façonnée par des connaissances, des expériences, des convictions, des valeurs, des préjugés, de la culture, des idées vraies et fausses. Cette interprétation ou perception de la réalité, prescrit les actions (attitudes et comportements) en société et délimite pour l'individu l'environnement de ces actions. La représentation se veut donc individuelle car créée par un sujet, mais aussi sociale, car le sujet existe en tant qu'être social¹⁴³ (Jodelet 1989). Pour ces raisons, elle permet d'observer et d'étudier l'individu en société. Cette observation est possible car les représentations existent par-delà les discours et ont des fonctions bien précises pour l'individu : la diffusion et l'assimilation des connaissances, le développement individuel et collectif, l'identification personnelle et sociale (valeurs, attitudes, modèles de pensée, comportements, normes sociales, etc), l'expression des groupes ainsi que les interactions et les transformations sociales (Jodelet 1989, Moscovici 1987). Green (2000), a décrit en cinq mots les multiples possibilités de l'analyse des représentations : naturalisme (contexte naturel), interprétation (subjectivité), processus, interaction (tensions-relations) et relativisme (variété de perspectives de la réalité).

¹⁴³ « [La représentation sociale] est une forme de connaissance, socialement élaborée et partagée, ayant une visée pratique et concourant à la construction d'une réalité commune à un ensemble social. » (Jodelet 1989, p.36).

Plusieurs chercheurs étudient les représentations afin de cerner divers « objets » (le corps et l'alimentation, la culture, les médias, les étapes de la vie (enfance, adolescence, vieillesse), la vie professionnelle, l'avenir, le langage, etc.). Claudine Herzlich, sociologue, a été une des pionnières de l'analyse des représentations dans le domaine de la santé (1975), un sujet de recherche aujourd'hui très populaire. Depuis une dizaine d'années, la génétique constitue également un objet de recherche en vogue. Ainsi, plusieurs auteurs québécois tels que Bouffard (2000), Boutin-Ganache (2006) et Ducharme (2003), ont étudié les représentations de la génétique. Bouffard (2000) conclut de son étude ethnographique (entretiens avec des participants et des observations en milieu d'essais cliniques en génétique) que les gens se représentent la génétique par des conceptions soit religieuses ou mythologiques, soit par des utopies (éradiquer la maladie) ou des contre-utopies (faire disparaître l'Homme). Les discours analysés¹⁴⁴ par Boutin-Ganache (2006) sur la recherche en santé humaine génétique et génomique au Québec, dévoilent plutôt que les chercheurs se représentent la génomique comme un nouveau paradigme scientifique ainsi qu'une « révolution commerciale », compte tenu des coûts associés à la recherche et de l'intérêt économique de la génomique. Finalement, Ducharme (2003) conclut de son analyse des entretiens semi-structurés (n=21) menés avec des experts du domaine de la génétique¹⁴⁵, que les représentations sociales constituent la fondation normative d'une éventuelle réglementation de la génétique et de ses applications.

Une représentation peut être analysée sous deux angles : 1) du point de vue de l'individu (p.ex. les informateurs clés), tel qu'il a été étudié par les auteurs mentionnés au paragraphe précédent; et 2) sous l'angle des diffuseurs de discours (médias écrits ou électroniques, journaux scientifiques ou professionnels, etc.). Les médias diffusent des représentations interprétées à travers le prisme journalistique; elles sont souvent simplifiées, édulcorées ou manipulées par les normes et les valeurs des journalistes ou du filtre médiatique (Caulfield 2004, 2005, ERSC 2003, Geller 2002, Nuffield Council on Bioethics 2003). Ces représentations ne reflètent pas précisément les informations ou les discours qui ont été véhiculés par des chercheurs ou des experts, ni leurs réalités (Ducharme 2003). Elles dépendent de la couverture et du cadrage des histoires, de la présentation sélective de certains faits ou de thèmes sur un sujet ainsi que de l'utilisation de titres sensationnalistes ou de métaphores qui marquent

¹⁴⁴ Presse écrite (n=19) et entretiens avec des chercheurs québécois (n=22) (Boutin-Ganache 2006).

¹⁴⁵ Journalistes, associations de patients, représentants de l'industrie et des biotechnologies (Ducharme 2003).

l'imaginaire collectif (p.ex. « *designer baby* » ou « *playing god* » pour le clonage, « *book of life* » ou « *blueprint of life* » pour la génomique, « *Frankenstein food* » pour les OGM) (Kitzinger 2003, Peterson 2001). Dès lors, les découvertes de gènes à l'origine de maladies et de certains comportements (toxicomanie, alcoolisme, homosexualité, agressivité, etc.) sont souvent présentées à la Une avec sensationnalisme et exagération (Bubela 2004, Caulfield 2005, Kitzinger 2003, Nuffield Council on Bioethics 2003). Selon Geller (2002), les résultats positifs des recherches génétiques seraient rapportés plus souvent que les résultats négatifs. Une étude de Conrad (1996) dénote que les histoires de gènes associés à l'alcoolisme ont eu beaucoup plus de couverture que celles qui confirmaient l'absence d'associations. Une autre étude de Conrad (2001) conclut que plusieurs découvertes concernant les gènes ne sont pas confirmées ou sont rétractées en petits caractères dans des tribunes moins importantes. Souvent, les informations ne sont pas complètes, peu est mentionné sur les enjeux ou les risques, laissant le lecteur avec l'impression qu'il n'existe que des bénéfices (Caulfield 2005, Geller 2002). Ce parti pris pour les succès de la recherche génétique a mené, selon certains auteurs (Condit 2001, Geller 2002, Kohring 2002, Petersen 2001, Svendsen 2006), à un « optimisme génétique » transformant la génétique en « maître des sociétés modernes et post-modernes ». Mini (2005), considère que le gène est devenu une « icône culturelle ». Costa (2003), lui, réfère à la « suprématie culturelle de la biologie moléculaire » où le gène symbolise le progrès, le pouvoir et l'espoir de combattre les maladies incurables. D'autres encore (Bubela 2004, Caulfield 2005, Williams-Jones 2008), appellent cet optimisme envers la génétique, un « *Genohype* » ou encore un « *Cycle of hype* » pour exprimer l'influence de l'optimisme sur les acteurs et vice-versa (Bubela 2006, Caulfield 2005).

Au Québec, une étude de Racine (2006) sur la présentation de la génomique dans la presse québécoise révèle effectivement un discours très optimiste (environ 90 %). Il y a prédominance d'information sur les bénéfices et les attentes plutôt que sur les enjeux éthiques, la sensibilisation du public ou la validité clinique des innovations médicales. Une recherche de Bubela (2004) sur le battage médiatique (« *hype* ») de la recherche génétique dans les quotidiens et les journaux scientifiques du Canada, des États-Unis, de la Grande-Bretagne et de l'Australie (1995-2001, n=627 articles), a démontré que 15 % des articles des quotidiens et seulement 5 % des journaux scientifiques ont discuté des risques et des coûts, alors que 97 % et 98 %

respectivement, ont discuté des bénéfices de la recherche génétique. Selon les résultats de son étude, Kirtinger (2003)¹⁴⁶ ajoute qu'habituellement les enjeux éthiques, sociaux et légaux les plus « tendances » (discrimination, confidentialité, commercialisation du gène, déterminisme, génétisation) sont mentionnés dans les nouvelles, alors que d'autres enjeux plus fondamentaux seraient marginalisés (risques médicaux et enjeux professionnels, démocratie, responsabilités, valeurs, besoins et coûts).

Les nombreuses découvertes de gènes rapportées dans les médias, et l'optimisme génétique qui s'en dégage, ont mené au développement du concept de génétisation (Nuffield Council of Bioethics 2002, Svendsen 2006). Un concept qui réfère non seulement à la fascination pour la génétique, mais surtout au déterminisme génétique des discours médiatiques. Dans une étude de Kirtinger (2003), 25 % des articles sur l'annonce de la fin du PGH portaient principalement sur la génétisation. Pour Aby Lippman, la première auteure à utiliser ce terme en 1991, la génétisation signifie la tendance croissante à distinguer les gens sur la base de la génétique, autant pour définir les maladies, les comportements que les variations physiologiques (Lippman 1991, p.19). Selon Gabe (2004), la génétisation se définit comme la croyance d'une génétique responsable et salvatrice de tous les maux de nos sociétés modernes¹⁴⁷. Pour Conrad (2002), elle se conçoit dans l'imagerie collective par une relation unidirectionnelle (un gène = une maladie), comme l'a été la théorie des germes de Pasteur au 19^e siècle (un germe = une maladie). S'ajoute à cette image, une institutionnalisation de la médecine génétique, qui fait de la génétisation un élargissement de la médicalisation¹⁴⁸ aux facteurs de risques génétiques. Cette

¹⁴⁶ L'étude de Kirtinger (2003) comporte un amalgame de six corpus d'analyse des archives suivantes : 1) couverture de la presse nationale du Royaume-Uni sur la recherche génétique humaine (RGH) pour l'année 2000 (n=984); 2) bulletins de nouvelles télévisées du soir sur la RGH pour l'année 2000 (n=44); 3) autres émissions de TV tels que des documentaires ou de la fiction sur la RGH pour l'année 2000 (n=17); 4) autres types de média tels que les sorties de cinéma, radio et magazines pour l'année 2000 (n=23); 5) entretiens avec des scientifiques, des officiers et des journalistes de la presse impliqués dans une nouvelle majeure de l'année 2000, p.ex l'annonce de la complétion du PGH (n=9); et 6) une rétrospective de six journaux pour les années 1997-1999 afin de donner une perspective historique et de temps (n=622). L'objectif de l'étude consistait en l'exploration de la façon dont les enjeux ELSI (éthiques, légaux, sociaux) de la RGH sont représentés dans les médias.

¹⁴⁷ « Les maladies, conditions de vie et comportements deviennent déterminés en partie ou totalement par les facteurs génétiques et sur lesquels les solutions se basent aussi » (Gabe 2004, p.155).

¹⁴⁸ La médicalisation s'étend à différentes sphères sociales pour prendre sous son aile des problèmes *a priori* non-médicaux (la petite enfance, les soins aux femmes (p.ex. obstétrique)), certaines déviations (toxicomanie, alcoolisme, homosexualité et maladies mentales) et intègre peu à peu le quotidien de la population générale par les facteurs de risques (Gabe 2004, Herlizch 1994). La génétisation est en fait un élargissement de la médicalisation aux facteurs de risques et aux désordres génétiques (Van Delden 2004). Bien que la médicalisation soit associée à une certaine négativité, elle offre légitimité aux déviations. Auparavant étiquetées comme immorales, ces déviations sont désormais reconnues et institutionnalisées par l'autorité médicale. Cette légitimité n'est toutefois pas absolue. Ce concept est bidirectionnel. La médecine peut reléguer de sa juridiction (*démédicalisation*) des déviations devenues normalisées (p.ex. homosexualité) avec l'évolution socioculturelle et l'accroissement des savoirs scientifiques (Calnan 2004, Gabe 2004). Voir également un article d'Hedgecoe (1998) qui compare la génétisation à la médicalisation.

institutionnalisation offre par le fait même une certaine légitimité aux « désordres génétiques » et aux solutions pour les contrer ou les prévenir (p.ex. tests génétiques, thérapies géniques) (Calnan 2004).

Bien que les découvertes et l'optimisme aient parfois monopolisé les discours, les risques engendrés par les applications génétiques ont aussi fait les manchettes. Les diverses polémiques reliées à la génétique (OGM, clonage, médecine reproductive, chimères, thérapies géniques, etc.) ont alimenté les craintes associées à la manipulation génétique telle que l'eugénisme, la commercialisation des gènes, la discrimination et la stigmatisation des individus ayant un certain génotype (Bates 2005b, Kirtinger 2003, Tambor 2002).

La popularité de la génétique ainsi que le potentiel de sensationnalisme du sujet engendrent donc la transmission d'une multiplicité d'informations sur les risques et les avantages et projettent une connotation divergente, à la fois vénérée et contestée du gène. À un extrême, le courant du transhumanisme¹⁴⁹ voit la génétique comme « fantastique » car elle aurait le pouvoir d'améliorer l'Homme, alors que d'autres courants la voient plutôt comme « catastrophique » et lui attribuent la fin de l'Homme (Fukuyama 2002a et b). La transmission de discours contradictoires et polarisés sur la génétique mène à diverses attitudes dans nos sociétés contemporaines : la confusion, le ralliement vers une perception optimiste ou pessimiste ou encore une alternance continue entre ces deux perceptions (Caulfield 2004, 2005, Kirtinger 2003, Laing 2004, Van Delden 2004). Comme la PGt est une des applications annoncées dans les médias lors du PGH, elle est possiblement imprégnée du contexte de génétisation des sociétés modernes et de l'historique des représentations sociales associées à la génétique. Tel que mentionné, les représentations peuvent avoir une certaine influence sur les attitudes et les comportements de santé de la population, de même qu'elles orientent, jusqu'à un certain point, les prises de décision importantes des décideurs qui se reposent de plus en plus sur les médias comme source d'information (Caulfield 2005, Caultard 2004, Nightingale 2004). En ce sens, on peut se demander si la PGt s'inscrit dans la même mouvance que la génétique en tant que réponse à certains maux de la société, à travers, notamment, son association étroite avec la médecine personnalisée? Est-elle imprégnée des images optimistes / pessimistes de

¹⁴⁹ Pour une définition du transhumanisme, voir le World Transhumanism Association : <http://www.transhumanism.org/index.php/WTAA/languages/C46>; consulté le 4 février 2009

la génétique? Enfin, les médias dépeignent-ils la PGt avec la même vision déterministe qu'ils le font pour la génétique?

1.6.2 La contextualisation par l'ETS

Depuis quelques années, la prise en compte de la contextualisation ou de la considération des multiples dimensions d'une technologie et de son milieu est proposée par certains groupes d'ETS¹⁵⁰. Le contexte influence les enjeux et les représentations, et par conséquent, les décisions des acteurs lorsqu'il s'agit d'adopter ou non une technologie (Hedgecoe 2004, 2005, 2006b, Lehoux 2000). Cleret de Langavant (2007) souligne : « le contexte donne un sens car il renseigne sur la faisabilité et l'acceptabilité ». Divers auteurs (Adair 2007, Graham, 2007, Irkin 2007, Larkin 2007) qui s'intéressent à la translation des technologies soulèvent également la nécessité de bien comprendre le contexte de translation. En ce sens, la prise en compte du contexte québécois est essentielle à la bonne compréhension des éléments qui font obstacle à ou favorisent la translation des tests de PGt vers la clinique.

Le cadre d'évaluation des implications socio-politiques de Lehoux et Blume (2000) qui considèrent les dimensions cliniques, économiques, éthiques, juridiques et sociales, permet une analyse contextuelle de l'évaluation d'une technologie. Bien que dans la définition¹⁵¹ initiale de l'ETS l'évaluation de ces dimensions est incluse, l'importance, depuis le développement du domaine, a plutôt été mise sur les enjeux cliniques (sécurité-efficacité) et économiques (coût-efficacité) (Cleret de Langavant 2007, Hofmann 2005, Johri 2003, Lehoux 2000). Dans les années 90, la prérogative était de répondre aux problèmes de ressources limitées, ce qui a défini les modes de pratiques de l'ETS. Les éléments intéressants pour les évaluateurs étaient les données cliniques et la priorisation dans l'allocation des ressources (Giacomini 1999). Toutefois, les systèmes ultra-modernes de santé exigent que plusieurs dimensions soient prises en considération lors de l'évaluation d'une technologie (Grin 2004). Par exemple, l'arrivée des applications issues du PGH a soulevé diverses problématiques

¹⁵⁰ L'AETMIS, l'agence d'ETS québécoise, a suivi ce courant de contextualisation, voir : <http://www.aetmis.gouv.qc.ca>; consulté le 4 mars 2008.

¹⁵¹ Dans sa définition l'ETS est un champ de recherche appliqué et interdisciplinaire qui examine les dimensions cliniques, économiques, éthiques, juridiques et sociales de l'introduction, de l'utilisation et de la diffusion des technologies et des nouvelles manières de produire des soins (Cleret de Langavant 2007, Lemieux 2005). Cette définition est celle de l'INAHTA : *International Network of Agencies for Health Technology Assessment*, voir : <http://www.inahta.org/>; consulté le 4 février 2009.

et inquiétudes qui demandent des questionnements plus approfondis que ceux portant sur l'efficacité et le coût. Compte tenu de ces nouvelles réalités, plusieurs auteurs ont revendiqué l'intégration des dimensions sociales et éthiques à l'ETS (Cleret de Langavant 2006, Gallo 2004, Giacomini 2004, 2005, Hofmann 2005, Johri 2003, Kahn 2006, Kenny 2005, Reuzel 2004, Richardson 2005). Un de ces auteurs, Grin (2004), a baptisé cette assimilation de l'éthique dans l'ETS : « l'ETS réflexive ».

Outre l'évaluation multidimensionnelle d'une technologie, il y a aussi, à la base de l'ETS et du cadre de Lehoux et Blume (2000), l'objectif d'aider à une prise de décision rationnelle quant à l'adoption et l'utilisation d'une technologie. Habituellement, trois espaces décisionnels sont considérés dans les évaluations : macro (gouvernements et ministère de la Santé), méso (milieu hospitalier) et micro (milieu professionnel) (Lehoux 2005, Lemieux 2005). Ainsi, toutes les caractéristiques du cadre de Lehoux et Blume (2000) correspondent aux objectifs de cette thèse : 1) il évalue les diverses implications et les enjeux associés à l'utilisation d'une technologie dans la pratique clinique; 2) il est multidimensionnel; 3) il tient à orienter le développement des politiques associées aux tests de PGt.

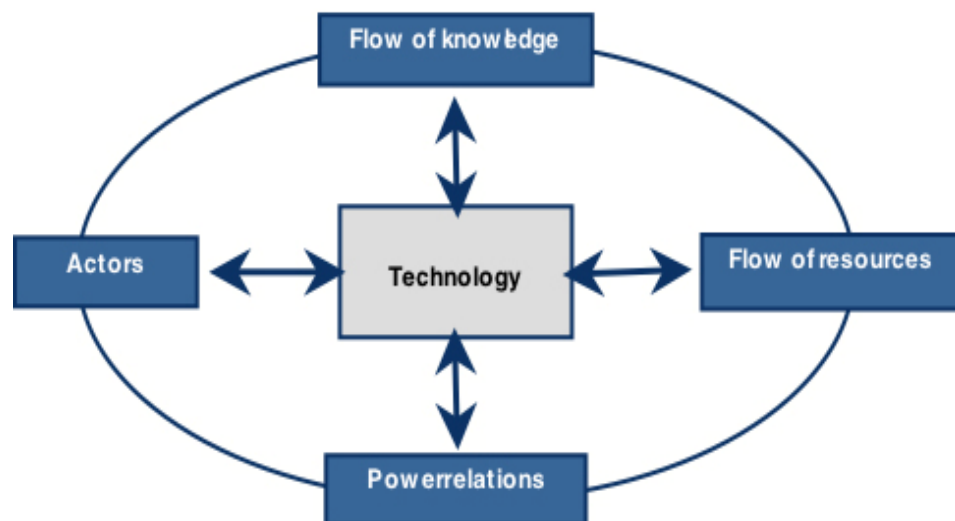
Une autre particularité du cadre de Lehoux et Blume (2000) qui rejoint l'objectif de cette thèse est le principe derrière l'évaluation contextuelle des technologies. Pour les auteurs, les implications socio-politiques n'entourent pas ou ne se développent pas suite à l'intégration d'une technologie, mais font partie intégrante de cette technologie. En effet, comme l'existence et l'utilisation des technologies nécessitent l'appui de groupes sociaux qui s'investissent en termes de financement ou de ressources humaines et s'engagent dans des relations de pouvoir, toutes les technologies ont des propriétés socio-politiques, ce qu'Hedgecoe (2003) a appelé le « réseau socio-technique » dans l'une de ses études. Lehoux et Blume (2000) soulignent qu'il y a deux niveaux d'analyse des implications socio-politiques : 1) le niveau sociétal qui réfère à des enjeux structurels (p.ex. éducation, revenus et démographie), à des relations de pouvoir entre les groupes (tensions, discrimination, allocation des ressources) et aux principes démocratiques, et 2) le niveau individuel qui renvoie aux résultats de santé des patients (qualité de vie, intégration sociale, travail, famille, état matrimonial, etc.). Les enjeux culturels (ethnicité, normativité, croyances, religion) jouent aussi un rôle à ces deux niveaux. Ceux-ci forment les préférences des acteurs

quant aux soins de santé par des valeurs reliées à la procréation, la vie et la mort, la prise de décision, la sexualité ou le style de vie.

Comme les enjeux font partie intégrante d'une technologie, la simple considération des tensions socio-politiques qui entourent une innovation n'est pas suffisante; les différentes dynamiques par lesquelles la technologie est approuvée ou non par certains groupes, doivent aussi être examinées. La Figure 7 (p.83) expose les divers éléments et inter-relations en jeu dans l'évaluation d'une technologie selon le cadre de Lehoux et Blume (2000).

Figure 7

Cadre d'ETS d'évaluation des implications socio-politiques
de technologie de la santé de Lehoux et Blume (2000)



La schématisation à la Figure 7 du cadre de Lehoux et Blume (2000) présente les interactions entre : 1) la technologie et des acteurs (parties-prenantes : promoteurs, professionnels de la santé, gestionnaires, patients, public, etc.); 2) la technologie et un flot de connaissances (production et circulation); 3) la technologie et un flot de ressources (matérielles et humaines); et 4) la technologie et des relations de pouvoir.

Source : http://www.hinnovic.org/how-to-identify-the-social-and-political-implications-of-health-innovations/langswitch_lang/fr/; consultée le 23 mars 2008.

Les auteurs, Lehoux et Blume (2000), appliquent ce cadre d'analyse pour identifier les implications à chaque niveau d'interaction en posant des questions clés. Le Tableau VIII (p.84) arbore ces questions clés (traduction libre).

Tableau VIII
Questions clés d'identification des implications
socio-politiques de Lehoux & Blume (2000)

Acteurs	<ul style="list-style-type: none"> -Quels groupes sociaux sont impliqués / affectés par l'utilisation de la technologie? -Quelle est la signification de la technologie pour chacun? -L'interaction est-elle dépendante du contexte dans lequel la technologie sera utilisée? -Quels sont leurs rôles, leurs objectifs, leurs intérêts? -Comment les enjeux culturels forment leurs croyances et pratiques?
Connaissances	<ul style="list-style-type: none"> -Quel type de connaissances est disponible ou manque-t-il? -Comment les connaissances peuvent-elles être obtenues ou acquises? -Comment l'intégration de ces connaissances modifie l'évaluation? -Comment la dissémination de ces connaissances modifie les visions ou les positions des acteurs?
Ressources	<ul style="list-style-type: none"> -Qui bénéficiera de la technologie? Qui paiera? -Qui accepte les risques associés et endosse les responsabilités? -Qui est responsable de la sécurité, de l'efficacité et de l'assurance-qualité? -Y a-t-il des conséquences économiques à éviter pour les ressources humaines?
Relations de pouvoir	<ul style="list-style-type: none"> -Comment la technologie influence-t-elle l'autonomie et la liberté des acteurs? -Est-ce que certaines relations sociales seront renforcées ou transformées? -Est-ce que certaines valeurs sociétales seront renforcées ou transformées? -Qui est en position d'autorité? -Est-ce que certaines autonomies ou décisions seront entravées?

D'après la source (traduction libre) : http://www.hinnovic.org/how-to-identify-the-social-and-political-implications-of-health-innovations/langswitch_lang/fr/; consultée le 23 mars 2008.

En plus de s'inspirer du cadre de Lehoux et Blume (2000) pour évaluer le contexte de la PGt, cette thèse met en application la suggestion des auteurs d'intégrer des méthodologies de recherche qualitative dans l'évaluation d'une technologie. Ceci, afin de nourrir l'évaluation de la diversité des logiques des acteurs, des valeurs qui

prédominant dans la société et de la dynamique des éléments entourant une technologie (acteurs, connaissances, ressources, relations de pouvoir). Par exemple, l'analyse des perceptions d'informateurs clés permet d'identifier les conflits, les intérêts et les contradictions potentiels qui ne sont pas détectables par une simple observation d'un milieu de pratique et de données scientifiques (Égalité 2007). Les dynamiques par lesquelles la technologie est approuvée ou non par certains groupes doivent être examinées afin de réellement définir les enjeux en tant que partie intégrante d'une technologie. Il s'agit en fait d'amener des données supplémentaires aux données scientifiques existantes ainsi que de proposer des décisions transparentes en se basant sur un contexte sociétal spécifique (Banken 2007, Beauchamp 2007).

La dynamique des éléments reliés au contexte socio-politique, économique et culturel ainsi qu'aux risques-avantages et aux valeurs sociétales entourant la génétique est d'autant plus pertinente compte tenu de la complexité même de la génétique. En effet, elle transporte plusieurs incertitudes, a un pouvoir prédictif et elle est à la fois individuelle, familiale et universelle (CSBE 2003, LeBris 2001). Ces particularités lui ont conféré le sens symbolique de patrimoine commun de l'humanité¹⁵² (UNESCO 1997). De plus, à chaque technologie de médecine génétique s'ajoute une complexité reliée à son utilisation dans la pratique. Par exemple, la PGt comporte une complexité propre à son utilisation (« cas par cas ») et à l'information génétique en général, à savoir :

- Plusieurs dimensions imbriquées : cliniques, organisationnelles, professionnelles, sociales, politiques, économiques, culturelles, éthiques, etc.
- Plusieurs acteurs impliqués : gouvernements, gestionnaires d'hôpitaux, professionnels de la santé, industries pharmaceutiques et diagnostiques, assureurs, chercheurs, patients, population générale, médias, éthiciens, sociologues, etc. Tous ces acteurs ont des valeurs et des intérêts diversifiés parfois divergents, parfois consensuels (CST 2006, Jai 2004, Williams-Jones 2003).

¹⁵² Selon l'article 1 de la Déclaration Universelle sur le génome humain et les droits de l'homme (DUGH, 11 nov 1997) : « Le génome humain sous-tend l'unité fondamentale de tous les membres de la famille humaine, ainsi que la reconnaissance de leur dignité intrinsèque et de leur diversité. Dans un sens symbolique il est le patrimoine commun de l'humanité ».

- Plusieurs applications¹⁵³ de tests de PGt dans la clinique et pour lesquelles le contexte, les barrières, les implications et les acteurs diffèrent (Haga 2008, Jai 2004). Elle peut également être considérée comme une science, une industrie, une technologie ainsi qu'une application médicale (Hedgecoe 2003, 2006a).
- Plusieurs caractéristiques et questions éthiques non résolues reliées à l'information génétique (génotype orphelin, consentement et information secondaire, vie privée, discrimination, etc.) (Breckenridge 2004, Buchanan 2002, Mahlkecht 2002, Mancinelli 2000, Nuffield Council on Bioethics 2003, Shastry 2006, Van Delden 2004).

En conclusion, de par leurs nombreux apports, les concepts choisis auront permis de répondre aux questions de recherche.

¹⁵³ Amélioration de la sécurité et de l'efficacité des médicaments commercialisés par le biais d'un test de PGt, produits combinés test-médicament, sauvetage de médicaments, surveillance post-commercialisation. Hedgecoe (2005 et 2006b) signalait la variété des tests de PGt dans ces études en termes « d'hétérogénéité ».

CHAPITRE 2

MÉTHODOLOGIE

Ce chapitre détaille la méthodologie utilisée pour collecter et analyser les données nécessaires à l'atteinte des objectifs de cette thèse. Il est important de rappeler qu'il ne s'agit pas de prendre position envers la PGt, ni d'évaluer si les tests de PGt devraient être intégrés dans la clinique. Il s'agit plutôt de mettre en perspective les espoirs véhiculés sur la PGt et la réalité du terrain (conditions d'utilisation et de translation) afin d'orienter la réflexion sur le développement de mécanismes de translation efficaces et de politiques associées.

2.1 LES ÉTAPES DE LA DÉMARCHE DE RECHERCHE

Pour répondre aux objectifs de recherche, les diverses représentations et les conditions d'utilisation et de translation des tests de PGt dans le contexte spécifique de la pratique québécoise ont été cernés à travers les discours d'une multiplicité d'acteurs interpellés par la PGt. Pour ce faire, un devis de recherche qualitatif a été choisi et consiste en une analyse thématique des discours. La recherche qualitative offre une certaine flexibilité et permet de faire l'amalgame de plusieurs méthodes de collecte de données (Pirès 1997). Les discours analysés ont donc été dégagés de multiples sources documentaires et d'entretiens en profondeur avec divers acteurs de plusieurs disciplines.

2.1.1 Stratégie d'échantillonnage et collecte de données issues de sources documentaires (quatre corpus)

Afin d'accéder aux discours d'une multiplicité d'acteurs, les sources documentaires intégrées à l'échantillon devaient refléter différents domaines. En ce sens, les corpus suivants ont été collectés et analysés :

Corpus 1 : Presse populaire écrite et magazines (Québec et Canada)

Corpus 2 : Journaux professionnels – Médecine et Pharmacie (Québec et Canada)

Corpus 3 : Documents gouvernementaux et paragouvernementaux (Québec et Canada)

Corpus 4 : Journaux scientifiques internationaux – textes d’opinions

Cet éventail diversifié a favorisé l’obtention d’un échantillon représentatif de multiples discours sur la PGt. La presse populaire écrite et les magazines représentent les « médias de masse » et constituent des sources de savoir à portée de main de tous les publics. Le corpus des journaux professionnels exposent soit les opinions de professionnels de la santé (textes d’opinions) ou informent les professionnels sur divers sujets qui les concernent (textes descriptifs ou autres types de textes). Les documents gouvernementaux et paragouvernementaux correspondent à une information produite ou commandée par les décideurs au cœur de la réflexion sur la réglementation des technologies / biotechnologies. Enfin, les textes d’opinions des journaux scientifiques internationaux expriment les opinions de professionnels de la santé ou de chercheurs selon leur spécialité et leur pratique.

2.1.1.1 Sélection des mots clés

La recherche dans les corpus a été activée par les mots clés principaux « pharmacogénétique et pharmacogénomique ». Ces deux termes ont été utilisés puisqu’il existe une large confusion quant à leurs définitions respectives. Par contre, seuls les documents portant réellement sur les tests de PGt ont été inclus dans l’échantillon. Le Tableau X (p.91) détaille les critères d’inclusion et d’exclusion de la sélection des échantillons. Comme la terminologie exacte de cette science est peu connue des journalistes, des agences de presse ou des médecins et des pharmaciens du Québec et du Canada, d’autres mots clés ont été utilisés pour les corpus de la presse populaire et des journaux professionnels. Pour effectuer la recherche de textes d’opinions dans les journaux scientifiques internationaux, les mots clés suivants ont été ajoutés : « *commentary, editorial, letter, opinion, viewpoint* » (anglais seulement). Tous les mots clés ont été répertoriés dans le Tableau IX (p.89).

Tableau IX
 Synthèse des mots clés utilisés pour la collecte de données
 dans les sources documentaires (quatre corpus)

Mots clés principaux ¶	-Pharmacogénétique et pharmacogénomique
Autres mots clés utilisés ¶	-Diagnostic génétique / génomique / personnalisé / individualisé -Génotypage / profilage génétique / profil génétique personnalisé -Individualisation / personnalisation de médicaments ou de stratégies thérapeutiques ou de traitements -Médecine / traitement / thérapie / médicament individualisé ou personnalisé -Médicaments / traitements / thérapies sur mesure -Médecine prédictive, médecine préventive -Prescription génétique / génomique / personnalisée / individualisée -Puces à ADN ou biopuces -Soins de santé personnalisés ou individualisés -Théranostique
Mots clés ajoutés - corpus 4 *	-Commentary, editorial, letter, opinion, viewpoint
Mots clés rejetés ¶	-Dépistages génétiques et tests génétiques ¹⁵⁴

* Version anglaise seulement ¶ Version française et anglaise

Le choix des mots clés a été effectué suite à une lecture exhaustive et approfondie sur la PGt et englobe la totalité des patronymes utilisés au niveau francophone et anglophone pour parler de la PGt. Tous les mots clés ont été traduits en anglais pour la documentation anglophone.

2.1.1.2 Critères d'inclusion et d'exclusion

Comme les tests de PGt utilisés dans la pratique clinique sont à l'étude dans cette thèse, seuls les documents sur ces tests sont inclus dans les échantillons. Sont exclus les autres utilisations des tests de PGt (R-D et essais cliniques phases I à IV)

¹⁵⁴ Suite à un pré-test, les mots clés *dépistages génétiques* et *tests génétiques* ont été exclus. Les documents trouvés affichaient un contenu exclusivement relié aux maladies génétiques, aux tests de paternité, au domaine de la médecine reproductive et aux tests d'empreintes génétiques (criminologie).

et les banques de données de PGt. Les critères d'inclusion et d'exclusion, quant à la sélection des documents, sont détaillés dans le Tableau X (p.91).

De plus, pour tous les corpus, seules les sources ayant des documents en versions électroniques gratuites (PDF ou html) sont incluses dans les échantillons. Ce choix a été fait pour des questions de logistique. Si cette restriction a limité l'étendue de notre recherche à certaines sources et auditoires, la diversité des corpus a permis d'accéder à la multiplicité des discours nécessaires à la réponse des objectifs de recherche. La période couverte pour la collecte des documents s'est étalée de 1990 à 2005. Ce choix est justifié par le début du PGH en 1990 et de l'apparition subséquente d'informations sur les possibles avancées scientifiques issues de ce projet (PGH). La date de fin correspond à l'échéance finale de la collecte de données (décembre 2005).

Tableau X
Critères d'inclusion et d'exclusion des données
collectées dans les sources documentaires

Critères d'inclusion des sources documentaires	Critères d'exclusion des sources documentaires
<ul style="list-style-type: none"> - Les tests de PGt utilisés dans la pratique clinique. - La translation des tests de PGt vers la clinique. - Les produits combinés « tests-médicaments ». - Versions électroniques gratuites (PDF ou html) publiées entre 1990-2005. 	<ul style="list-style-type: none"> - Les tests de PGt utilisés hors de la pratique clinique : R-D, essais cliniques pour le développement de médicament, post-commercialisation (phases I à IV). - Les médicaments ciblés sans tests associés. - La PGt en tant que science fondamentale (recherches et découvertes sur les polymorphismes génétiques du métabolisme du médicament ou de sous-groupes de maladies). - Les avancées technologiques sur les biopuces (sauf lorsqu'il s'agit d'une annonce de commercialisation d'une biopuce de PGt). - Le financement, les alliances ou encore le développement des industries utilisant les techniques de recherche de PGt ou développant des biopuces. - La collecte ou la gestion de banques de données de PGt-PGx dans un but de recherche fondamentale.

2.1.1.3 Sélection des différentes sources documentaires

La collecte des sources documentaires s'est déroulée entre août et décembre 2005. Cette collecte s'est effectuée par l'entremise des bases de données BiblioBranchée, ScienceDirect et MEDLINE de la bibliothèque électronique de l'Université de Montréal, ainsi que des sites Internet des associations professionnelles et des institutions gouvernementales québécoises et canadiennes en liens avec la santé et la biotechnologie. Des pré-tests dans ces sources ont été réalisés à l'hiver 2005 afin de vérifier la faisabilité de l'étude. Le Tableau XI (p.92) résume les différents aspects de la collecte de données des quatre corpus à l'étude. Les tableaux des résultats de la

collecte des données dans les quatre corpus, selon les années de publication et les sources de publications, ont été mis à l'appendice 4 (p.lx). Ces tableaux illustrent que la majorité des documents concernant la PGt ont été publiés à partir de 2000, vers la fin du PGH.

Tableau XI

Caractéristiques des quatre corpus de sources documentaires à l'étude

	SOURCES DOCUMENTAIRES			
	CORPUS 1	CORPUS 2	CORPUS 3	CORPUS 4
Sources incluse	Presse populaire écrite et magazines	Journaux professionnels de pharmacie et de médecine	Documents gouvernementaux et para gouvernementaux	Journaux scientifiques internationaux (revues savantes) (textes d'opinions)
Lieu de publication	Québec et Canada	Québec et Canada	Québec et Canada	International
Sélection des sources	Base de données BiblioBranchée	Portails Internet d'associations, de fédérations ou d'ordres de professionnels	Portails Internet centraux des gouvernements québécois et canadien	Bases de données ScienceDirect et MEDLINE
Exemples de sources	-L'Actualité -La Presse -Le Devoir -Le Soleil -Les Affaires -Commerce	-Le médecin du Québec -JAMC -Actualité pharmaceutique -Pharmactuel	-Rapports, études et mémoires -Travaux parlementaires -Actes de conférences	-BMJ, <i>Lancet</i> - <i>Nature</i> , <i>Science</i> -NEJM - <i>Bioethics</i> - <i>Social science and medicine</i> ...
Nombre de documents	49	27 (6 QC, 21 CA)	26 (11 QC, 15 CA)	65
TOTAL	167 documents			

2.1.1.4 Analyse et interprétation des sources documentaires

L'analyse qualitative effectuée a consisté en une analyse thématique du contenu des documents sélectionnés. L'objectif de l'analyse était de cerner les représentations, le positionnement et les attitudes des principaux acteurs interpellés par la PGt à travers les discours véhiculés dans ces documents. Cette analyse s'est divisée en deux étapes itératives : la décontextualisation (ou codage) et la reconstruction (examen et traitement) des données. Ces deux étapes sont décrites plus bas.

□ Étape 1 : Décontextualisation ou réduction du matériel

La décontextualisation (ou codage) comprend une réduction du matériel (réduction des discours) à l'aide d'une grille de codage et d'une caractérisation du contenu (Denzin 1994, Poupart 1997). Le codage repose en un premier temps sur l'identification d'unités d'analyse des discours ayant un lien avec l'objet de recherche. Ces unités sont, par la suite, classées dans des catégories thématiques. Les unités d'analyse ayant un sens commun se retrouvent dans les mêmes catégories thématiques. Les thèmes et les catégories d'analyse doivent être à la fois simples, explicites et exhaustifs. Une fois classifiées ou codées, les unités d'analyse constituent le contenu de chaque thème. La grille de codage (liste des thèmes et des catégories ou codes) permet de confirmer de manière inductive les thèmes retenus pour l'étude ainsi que d'en cerner de nouveaux (thèmes émergents) (Neuendorf 2002).

Une grille de codage mixte a été développée en plusieurs étapes afin d'en arriver à une grille finale d'analyse. Le choix d'une grille mixte offre la possibilité d'ajouter ou d'enlever des catégories en tout temps lors du codage. La première grille (grille 1) a été créée à partir de thèmes importants énoncés au chapitre 1 ainsi qu'en se basant sur les objectifs et les questions de recherche. Cette première grille a été validée à l'aide d'une étude pilote sur un petit échantillon de cinquante documents, ce qui a rendu possible la vérification de la faisabilité de la recherche. La lecture répétée des documents des quatre corpus a mené à l'identification de nouveaux thèmes ou catégories, à l'ajustement de la grille 1 et à la création de la grille 2. Le premier codage de l'échantillon total des documents avec la grille 2 a fait émerger d'autres

thèmes ou catégories qui ont conduit à la production d'une grille finale. La grille finale (grille 3) qui contient les thèmes sélectionnés au préalable et les thèmes émergents est présentée au Tableau XII (p.95). Un codage par attributs a aussi été réalisé au niveau du cadre et de la structure des corpus. Les attributs consistent en des codes qui rendent possible la catégorisation du cadre des documents tels que les dates et les sources de publication, le type de rédacteur ou le ton de l'article. En effet, la façon de présenter un sujet peut varier selon ces attributs (Entman 1993, Kohring 2002, Reese 2001, Sieff 2003). Le détail des attributs est également exposé dans le Tableau XII (p.95). Le codage des corpus par catégories et attributs permet de dresser un portrait du contenu, de l'étendue et de la diversification des propos selon le type de source, et ce, à travers le temps.

Un guide de codage (lexique) incluant les définitions des thèmes et des catégories retenus ainsi que les instructions quant à l'utilisation de la grille, à l'application et à l'interprétation des catégories, a également été conçu (Neuendorf 2002). Les définitions ont été établies à partir du contenu empirique des documents et de la littérature concernant les enjeux de la PGt. La saisie des documents, le codage et l'analyse ont été réalisés à l'aide du logiciel d'analyse qualitative N'Vivo qui permet un découpage rapide de l'information (décontextualisation) ainsi que la reconstruction des corpus autour des thèmes et des catégories retenus. Les documents de l'échantillon ont été préparés au préalable (transformation en documents de type *rtf*) et importés dans N'Vivo où ils ont été codés.

Tableau XII

Grille de codage finale (grille 3) utilisée pour le codage des sources documentaires

ANALYSE DU CADRE : Attributs	
Corpus : 1 à 4 Sources : Nom des journaux, magazines ou institutions. Date : 1990 à 2005 Auteurs : Journalistes, agences de presse, médecins, pharmaciens, chercheurs, etc. Types de documents : Articles, rapports, avis, mémoires, etc. Classification générale : Informatif, réflexif. Tons : Neutre, optimiste, pondéré, pessimiste.	
ANALYSE DU CONTENU : Thèmes et Catégories	
Perceptions de la PGt Concrétisation de la méd. personnalisée Fausse promesse ou « Génomythe » Médecine du futur Médecine prédictive Médecine préventive Nouveau paradigme Renaissance des principes d'Hippocrate Positionnement envers la PGt Tendance prometteuse Tendance inquiétante Avantages / espoirs liés à la PGt Au niveau de la pratique médicale Au niveau des populations – pays voie dév. Au niveau commercial (industries) Risques / craintes / enjeux liés à la PGt Au niveau de la pratique médicale Au niveau des enjeux éthiques Au niveau commercial (industries)	Rôles et tensions entre professionnels Procédure d'utilisation (courante ou non) Professionnels qui utiliseront la PGt « Barrières » de translation Enjeux éthiques et droits humains Manque d'évaluation Manque d'expertises Manque d'infrastructures (labo-tests) Manque de réglementations Lenteur d'innovation Manque de données probantes Résistances d'acteurs Suggestions ou besoins pour aider la translation Besoins d'évaluation et de données probantes Besoins de collaborations / partenariats Besoins d'éducation / sensibilisation Besoins d'infrastructures (labo-tests) Besoins de réglementations Besoins de motivations financières

□ **Étape 2 : Reconstruction ou synthèse : examen et traitement**

Le codage des documents a favorisé l'émergence de questions d'analyse et a donné lieu à une réflexion sur les liens pouvant être créés entre des thèmes ou des catégories. Des regroupements en sous-thèmes et une hiérarchisation des thèmes ont été effectués. Par la suite, des relations et des liens de causalité entre certains des

regroupements ont été dégagés (synthèse) et ont mené à la production de matrices (tableaux). La création de matrices correspond aux étapes de conceptualisation et de modélisation. La production de matrices a conduit à l'émergence d'hypothèses interprétatives ainsi qu'à l'identification de cas types, de typologies et de modèles descriptifs. Des modèles conceptuels (figures) ont également été élaborés afin de schématiser certains des liens et des hypothèses interprétatives. Ces modèles sont exposés dans les chapitres de résultats et de discussion.

2.1.2 Stratégie d'échantillonnage et collecte de données issues des entretiens en profondeur avec des informateurs clés

Des entretiens en profondeur ont été effectués avec des informateurs clés impliqués soit au niveau de l'utilisation et de la translation des tests PGt, soit au niveau de la réflexion sur les enjeux associés à son utilisation et à sa translation. Un certificat éthique a été obtenu du CÉRSS de l'Université de Montréal avant le déroulement de ces entretiens, conformément à tout protocole de recherche (voir à l'appendice 5, p.lxix).

Les domaines d'expertise des informateurs clés interviewés sont les suivants : professionnels de la santé (cliniciens, pharmaciens), juristes, chercheurs, décideurs (gouvernements, industries diagnostiques, organismes de financement). Dix-huit entretiens ont été réalisés avec des informateurs clés francophones, et un, avec un informateur anglophone, pour un total de dix-neuf entretiens. Le Tableau XIII (p.97) illustre le nombre d'informateurs clés selon leur expertise; tous ayant une spécialisation en PGt / PGx ou en génétique / génomique.

Tableau XIII

Expertise des informateurs clés interviewés

Expertise	Nombre
Chercheurs en PGt	3
Cliniciens-chercheurs en PGt	3
Éthique / sociologie / droit (PGt ou génétique)	3
ETS (Génétique)	1
Gouvernements (génétique)	2
Industries et organismes privés (3 en PGt et une en génomique)	4
Pharmaciens	2
TOTAL	19

L'échantillonnage des informateurs clés potentiels a été effectué à partir d'une liste développée suite à une recherche sur l'ampleur des recours et de la réflexion en cours sur la PGt au Québec. Les informateurs clés ont été recrutés par un courriel dans lequel ont été exposés : l'objectif de la rencontre, les thèmes qui seraient abordés ainsi qu'un résumé du projet de doctorat. Suite à une réponse positive d'un informateur sollicité, un formulaire de consentement était envoyé. Un rendez-vous était fixé par courriel ou par téléphone, selon leur préférence. Tous les formulaires de consentement ont été signés lors de l'entretien, ce qui laissait au participant un délai de réflexion raisonnable entre l'envoi du document et sa signature. En tout temps, les participants avaient la possibilité de communiquer (courriel et téléphone) avec la responsable du projet (auteure de cette thèse). Une seule relance était prévue deux semaines après un premier courriel sans réponse. Il n'y a eu aucun refus direct, mais deux courriels sans réponse ont été considérés comme des refus. Sept des experts sollicités n'ont pas répondu aux deux courriels (vingt-cinq ont été sollicités). Le recrutement par courriel s'est avéré très efficace. Les courriels étaient envoyés à l'adresse électronique institutionnelle (publique) des participants. En regard du respect de la vie privée, aucun courriel personnel n'a été utilisé.

Tous les entretiens en profondeur, d'une durée approximative d'une à deux heures trente minutes, ont été réalisés par la chercheuse principale et auteure de cette thèse. Un questionnaire d'entretien semi-structuré contenant les thèmes devant être abordés a été employé. Ce questionnaire est exposé à l'appendice 6 (p.lxxiii). Une mise en

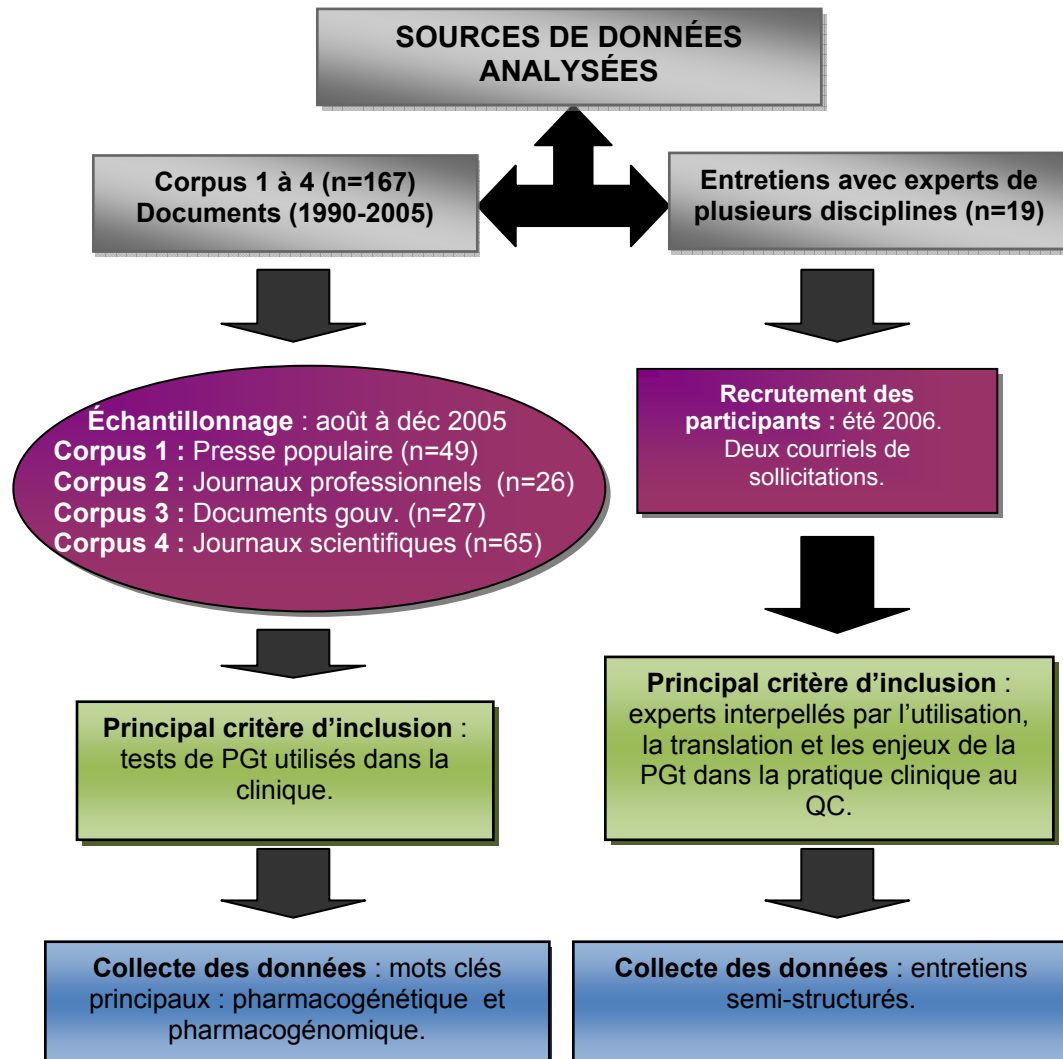
contexte a été effectuée au début de chaque entrevue afin de démarrer l'entretien et de mettre les participants à l'aise. De plus, les entretiens se sont déroulés à l'endroit choisi par le participant afin de lui assurer une aisance optimale. Les rencontres, avec l'accord des participants, étaient enregistrées à l'aide d'un magnétophone. Aucune autre technique n'a été utilisée (vidéo, observations directes ou indirectes). Les thèmes suivants ont été abordés : 1) leurs perceptions envers la PGt et la médecine personnalisée; 2) ses avantages, les risques et les enjeux reliés à son utilisation; 3) la relation thérapeutique, le rôle et les collaborations entre les professionnels de la santé; 4) la circulation du savoir au niveau de la population et des professionnels de la santé; 5) sa translation dans le système de santé et les politiques de santé associées (voir les appendices 6 et 7, p.lxxiii-lxxvii). Les thèmes et les questions abordés ont été sélectionnés selon l'expertise de l'informateur clé interviewé. Les entretiens ont permis de recueillir une pluralité de logiques et de représentations autour de la PGt, de son utilisation et de sa translation. De plus, il a été possible d'approfondir et de compléter certains thèmes analysés dans les sources documentaires.

Tous les entretiens ont été transcrits par une professionnelle. Les analyses ont été effectuées, comme avec les sources documentaires, dans le cadre d'un processus continu et répété de va-et-vient entre l'observation et la théorisation afin de faire ressortir les éléments d'analyse autour des thèmes de la grille de codage (Laperrière 1997). Un codage manuel a été réalisé pour chacun des verbatims. Une analyse verticale (lecture répétée du matériel avec des résumés synthèses, des notes préliminaires et des citations clés identifiées) a d'abord été accomplie afin de définir les unités d'analyse, d'élaborer des catégories conceptuelles et de les articuler entre elles. Une analyse transversale a ensuite été exécutée par une comparaison des observations entre elles (Van der Maren 1996). Des liens et des hypothèses interprétatives ont été développés et schématisés en modèle conceptuel. En dernier lieu, une analyse des liens et des hypothèses d'interprétation pouvant être établie entre les analyses des sources documentaires et des entretiens a été exécutée et schématisée. Cette dernière analyse a permis de dresser un portrait exhaustif des entretiens afin d'identifier, de comparer et de mettre en contraste les intérêts, les perspectives, les préoccupations et les enjeux de chacun des répondants (Égalité 2007).

La Figure 8 (p.99) résume les deux sources de collecte de données analysées :

Figure 8

Résumé des sources de données analysées



2.2 RATIONALITÉ ET LIMITES DE LA THÈSE ET DE LA MÉTHODOLOGIE

Tel que mentionné, les objectifs de cette thèse sont d'éclairer et d'enrichir les connaissances sur les conditions d'utilisation et de translation des tests de PGt dans le système de santé québécois, et de les confronter aux représentations véhiculées dans les médias. Il s'agit aussi d'orienter la réflexion quant au développement de mécanismes de translation efficaces des tests de PGt et de politiques associées. Pour réaliser ces objectifs, les diverses représentations, les barrières et les enjeux associés à l'utilisation et à la translation des tests de PGt dans le contexte québécois ont été cernés à travers le discours des divers acteurs interpellés par la PGt (sources documentaires et entretiens en profondeur). Les diverses représentations des acteurs et les conditions d'utilisation et de translation de la PGt ont été analysées par le biais d'une analyse thématique. Il est important de mentionner que cette thèse ne vise pas à construire ou à appliquer une théorie sociologique, mais à analyser, et surtout décrire des représentations, des conditions d'utilisation, des barrières et un contexte de translation, ceci pour mieux comprendre la dynamique entre ces éléments et les acteurs impliqués. Des pistes de solutions quant au développement de mécanismes de translation efficaces découleront de cette analyse. Ces pistes de solutions doivent être considérées comme telles, et non comme un cadre réglementaire. Toutefois, elles peuvent guider la prise de décision. De plus, celles-ci concernent le contexte spécifique de l'utilisation et de la translation des tests de PGt dans le système de santé québécois. D'autres technologies génétiques ou tests génétiques, ainsi que les applications de la PGt hors du contexte clinique, ne sont pas directement concernés par ces pistes de solutions. En effet, certains enjeux diffèrent selon l'utilisation et la provenance de l'information génétique et selon le contexte (LeBris 2001, Hedgecoe 2004, 2005). Cependant, le cadre conceptuel et la méthodologie développée ainsi que certains des résultats et des éléments de discussion plus généraux sur les mécanismes de translation des technologies, peuvent être profitables pour d'autres technologies génétiques ou applications de la PGt, que ce soit au Québec, au Canada ou à l'international. Cette thèse pourrait aussi inspirer des études complémentaires en ETS, en économie, en administration de la santé, en politique et en santé publique, en recherche translationnelle ou en bioéthique.

La richesse et l'originalité de cette thèse résident dans le traitement d'un sujet de recherche novateur tel que la PGt, par le biais d'une recherche qualitative inductive.

S'ajoute à ceci, l'utilisation d'un amalgame d'outils conceptuels provenant de la sociologie de la santé et de l'ETS pour l'analyse des données. L'apport d'un regard multidisciplinaire sur la problématique de la translation des tests de PGt se distingue d'une évaluation en silo soit éthique, soit légale, soit sociologique, pour les laisser interagir afin de mieux agir globalement. De plus, comme il a été souligné dans la problématique, peu d'études qualitatives ont été réalisées sur la translation de la PGt à l'international, et aucune au Québec ou au Canada. Le choix d'une méthodologie qualitative a été fait pour plusieurs raisons, mais principalement du fait qu'elle permet de faire des liens entre les données scientifiques et la pratique quotidienne ainsi qu'entre plusieurs facteurs. Les données scientifiques ont leurs limites, elles ne renseignent pas sur la subjectivité des acteurs impliqués dans l'utilisation et la translation d'une technologie. La connaissance des perceptions et des attitudes devient très utile car les pratiques des experts s'appuient à un certain degré sur des observations professionnelles, des réflexions et des jugements personnels (Égalité 2007). Par exemple, il s'avère possible de comprendre pourquoi une technologie n'est pas introduite ou adoptée en clinique, et ce, malgré des données cliniques d'efficacité et de sécurité très satisfaisantes. L'analyse quantitative permet également de mesurer les perceptions. Toutefois, le choix du qualitatif s'est imposé puisqu'il s'agit d'explorer un domaine complexe, en développement, qui a été peu étudié en général et jamais au Québec. Il était donc nécessaire d'aller vers le qualitatif (inductif) car il permet de mieux comprendre les perceptions ainsi que de découvrir et de décrire en profondeur le phénomène de translation, comparativement au quantitatif (déductif) qui permet plutôt de vérifier et d'énumérer le nombre d'occurrences de certaines perceptions ou éléments (Van der Maren 1996).

Une autre des valeurs ajoutées de cette thèse est l'utilisation d'une méthodologie intégrant différentes sources de données (plusieurs types de sources documentaires et entretiens avec des experts de plusieurs disciplines) afin de les confronter. Peu d'études similaires sur la PGt ont profité de la flexibilité de l'analyse qualitative pour intégrer ces diverses sources de données. La seule utilisation de données invoquées (documents) dresse des limites au niveau de la diversité des conditions et des contextes dans lesquels les données ont été produites (Van der Maren 1996). L'ajout de données suscitées (entretiens) permet de balancer cette limite.

Cette thèse a aussi quelques limites dont il faut tenir compte. Bien qu'il ait été prévu au départ d'intégrer des informateurs clés du Canada, cette option s'est avérée impossible pour des raisons de logistique. La population d'informateurs clés interviewés demeure strictement constituée d'experts du Québec. Les résultats ne peuvent donc être généralisés à toutes les provinces du Canada. De plus, l'échantillon peut sembler petit comparé à des études quantitatives (sondages) et ainsi non représentatif des logiques de tous les experts du Québec. L'utilisation d'une méthodologie mixte qualitative et quantitative aurait pu aider à rejoindre toute la population visée. Cependant, la diversification systématique de l'échantillon et des perspectives ainsi que l'atteinte de la saturation pour les thèmes choisis, permettent d'avoir une bonne illustration de la pluralité des logiques et de répondre avec satisfaction aux objectifs de cette thèse (Van der Maren 1996). Au niveau de l'échantillon, une plus grande diversité des propos aurait pu être réalisée par l'inclusion de patients, de représentants de la population ainsi que de médecins généralistes non spécialistes de la PGt. Cependant, ce type de méthodologie demande une logistique plus exigeante au niveau de la sollicitation des participants ainsi que lors de l'entretien. Un préambule ou une formation sur ce qu'est la PGt aurait dû, par exemple, être effectué. Toutefois, l'analyse des documents des corpus de la presse populaire et des journaux professionnels a permis de cerner les représentations véhiculées vers ces acteurs (patients, population et médecins généralistes) et ainsi connaître l'information qu'ils reçoivent au quotidien.

Enfin, pour bien comprendre un phénomène, il faut l'observer tout au long de son cycle de vie. Pour une technologie, cela signifie de sa fabrication à son utilisation. La première portion du cycle de vie des tests de PGt (R-D) n'a pas été analysée, nos questions de recherche étant liées à deux étapes précises de la translation des tests de PGt vers la clinique. Tel que mentionné, la première portion du cycle de vie des tests de PGt serait une thèse en soi. Le choix de ne pas l'intégrer a donc été délibéré et d'ordre pratique et méthodologique. Cependant, certaines informations à ce niveau auraient peut-être contribué à enrichir les résultats et les pistes de solutions. Des études de cas auraient également pu couvrir tous les aspects d'un cycle de vie pour les différentes utilisations des tests de PGt.

Tel qu'il sera présenté dans le chapitre suivants, les choix du cadre conceptuel et de la méthodologie auront permis de répondre adéquatement aux objectifs de la thèse.

CHAPITRE 3

RÉSULTATS

De nombreux thèmes significatifs ont été mis en évidence dans les différents discours collectés et analysés par le biais de la méthodologie décrite au chapitre précédent. Ces thèmes seront détaillés dans ce chapitre en deux parties.

La première partie décrit les différentes représentations véhiculées sur la PGt et ses enjeux dans les différentes sources analysées (documents et entretiens). L'interprétation de ces représentations a été guidée par les concepts de représentations sociales et de génétisation exposés dans le cadre conceptuel.

La deuxième partie présente les barrières, les solutions et les enjeux de l'utilisation et de la translation des tests de PGt dans le système de santé québécois selon les témoignages des informateurs clés. Ces barrières, solutions et enjeux seront présentés en tenant compte des espaces décisionnels macro, méso et micro définis dans le cadre conceptuel, et selon les deux étapes de translation décrites auparavant : 1) l'entrée des tests de PGt dans le système de santé; 2) l'adoption et la diffusion dans les milieux professionnels et la population. Le contexte de certaines barrières sera également comparé entre le Canada, les États-Unis et l'Europe. L'interprétation de ces barrières, solutions et enjeux a été guidée plus particulièrement par le cadre d'évaluation (ETS) de Lehoux et Blume (2000).

Au niveau des données analysées, l'utilisation d'un éventail diversifié de sources documentaires (médias, professionnels, gouvernements et scientifiques) et d'entrevues avec des informateurs clés de plusieurs disciplines a été choisie comme méthodologie afin d'accéder à différentes logiques. La prémisse étant que, comme les sources de diffusion d'information diffèrent, les discours devraient également être différents et représentatifs de la source. Les résultats exposés dans ce chapitre reflètent donc la diversité de logiques de ces sources. Par exemple, les discours des médias et des journaux professionnels sont empreints de riches représentations opposées, les discours des documents gouvernementaux s'avèrent, comparativement aux médias, plus descriptifs. Les textes d'opinions des journaux scientifiques internationaux caractérisent « la voix du terrain » par le biais de discours experts. Ce

dernier corpus a plutôt servi de comparaison entre les discours experts internationaux et ceux du Québec. Quant aux entretiens avec les experts du milieu de la PGt du Québec, ils ont servi à deux objectifs distincts. Dans un premier temps, il s'agit de faire une synthèse descriptive des représentations véhiculées sur la PGt dans l'ensemble de la société québécoise, tant dans les milieux experts que profanes, de manière à confronter ces univers. Dans un deuxième temps, les discours des experts interviewés à titre d'informateurs clés permettent de broser un portrait du contexte d'utilisation et de translation des tests de PGt (barrières, solutions, enjeux) au Québec. Ce portrait est décrit tel que les informateurs clés le perçoivent. Comme les sources documentaires analysées véhiculent, peu ou pas, d'informations sur les barrières et les enjeux de translation des tests de PGt dans la pratique, seuls les entretiens avec les informateurs clés ont été analysés pour broser ce portrait.

Enfin, tel qu'il sera exposé dans les sections suivantes, les résultats présentés dans ce chapitre répondent aux objectifs et aux questions de recherche.

3.1 LES REPRÉSENTATIONS VÉHICULÉES SUR LA PGt ET SES ENJEUX DANS LES DIFFÉRENTES SOURCES ANALYSÉES

L'analyse des représentations¹⁵⁵ véhiculées sur la PGt se cristallise autour de deux pôles : les représentations très positives et très négatives. Dans un cas comme dans l'autre, il s'agit de visions exacerbées d'une réalité beaucoup plus complexe et nuancée comme il sera démontré dans les prochaines parties de ce chapitre.

¹⁵⁵ Les définitions des représentations ont été guidées par le concept de représentations sociales (cadre conceptuel). Les thèmes (super catégories et attributs) de la grille de codage (Tableau XII, p.95) regroupés dans ces représentations sont les suivants : le ton de l'article (attributs), la perception de la PGt, le positionnement envers la PGt, les avantages et les risques de la PGt, les enjeux éthiques ainsi que les rôles et les tensions entre professionnels.

3.1.1 Représentations optimistes

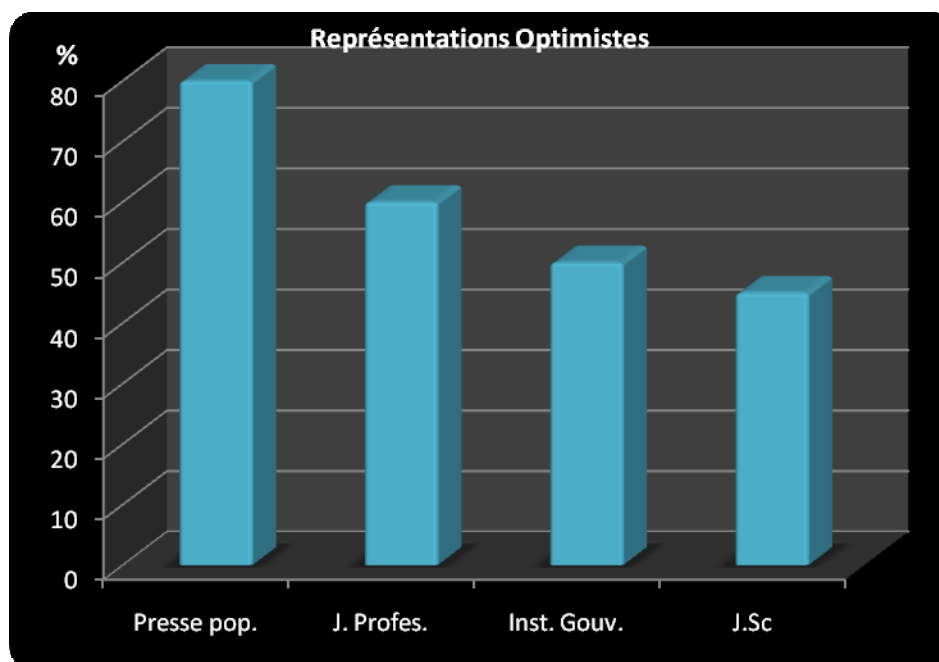
Une représentation optimiste est assignée à un discours empreint d'enthousiasme et d'espoir : la description des avantages et des attentes prédomine.

Tel qu'énoncé dans le cadre conceptuel, l'optimisme génétique véhiculé dans les médias représente la génétique en termes de génétique triomphaliste (« *Genohype* »). Les discours médiatiques optimistes sur la génétique se montrent simplifiés ou amplificateurs et même parfois imposteurs; des discours sensationnalistes où peu de place est laissée à la critique et à l'analyse des risques.

Dans les sources documentaires analysées, les discours sur la PGt véhiculent aussi un discours simplifié et empreint d'optimisme et de triomphalisme. Il en est particulièrement ainsi dans le corpus de la presse populaire et des magazines, où environ 80 % des discours sont optimistes. En effet, les discours se concentrent sur les avantages alors que les risques, les enjeux et les barrières de translation sont absents. De même, la réelle utilisation de la PGt est peu détaillée. Les discours du corpus des journaux professionnels proposent, comme dans la presse populaire, une lecture assez superficielle et optimiste de la PGt, proche d'un discours profane. Il est surprenant que les médecins et les pharmaciens ne véhiculent pas un discours plus descriptif et axé sur les risques et les enjeux, notamment sur les enjeux professionnels et cliniques. Quant aux documents institutionnels et aux textes d'opinions des journaux scientifiques internationaux, ils rapportent également des propos optimistes, bien qu'en des proportions moins élevées (moins de 50 %) que ne le font la presse populaire et les journaux professionnels. La Figure 9 (p.106) illustre ces résultats.

Figure 9

Pourcentages des discours codés selon les représentations optimistes de la PGt dans les différentes sources documentaires (corpus 1 à 4)

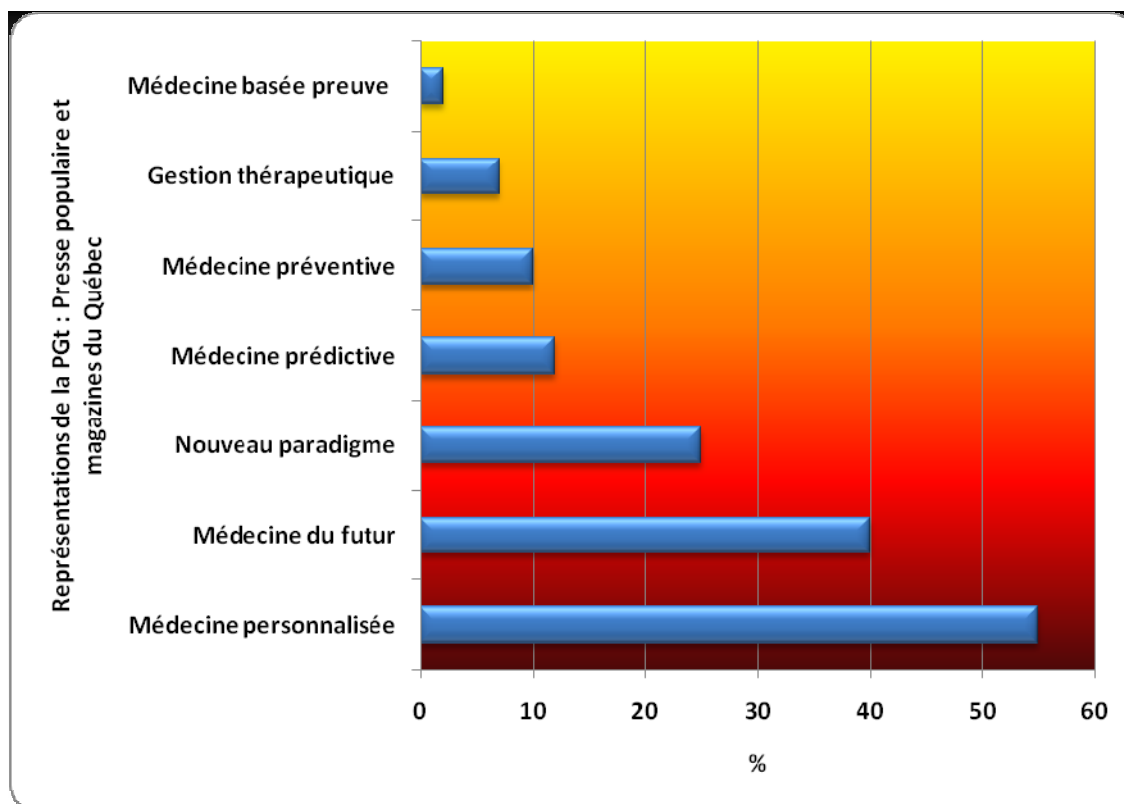


Il a également été mentionné dans le cadre conceptuel que les médias véhiculent un discours non seulement très optimiste sur la génétique, mais fortement déterministe, d'où le concept de génétisation¹⁵⁶. Tel n'est cependant pas le cas en ce qui concerne la PGt. Ainsi, ce qui fascine et crée l'optimisme pour la PGt, est ce qu'elle signifie en termes de personnalisation de la médecine. L'imagerie collective de « un gène - une maladie » pour représenter la génétisation (Conrad 2002) devient plutôt « un gène – un individu » dans les discours de la PGt. Particulièrement dans le corpus de la presse populaire, la PGt est vue comme l'application qui concrétisera la médecine personnalisée, alors que la médecine personnalisée est considérée comme LA médecine du futur et un nouveau paradigme de la médecine. Un futur fixé dans plusieurs discours à l'an 2010. La Figure 10 (p.107) met en valeur ces représentations optimistes de la PGt véhiculées dans le corpus de la presse populaire et des magazines.

¹⁵⁶ c.-à-d. « génétique responsable et salvatrice de tous les maux des sociétés modernes » (Gabe 2004).

Figure 10









Diverses représentations optimistes de la PGt dans le corpus
de la presse populaire et des magazines (corpus 1)



Tel que le Tableau XIV (p.108) l'expose, les autres sources documentaires utilisent également le vocable de « médecine du futur » pour représenter la PGt, à l'exception des documents gouvernementaux qui n'emploient pas l'expression. Un autre fait intéressant est que les discours de la presse populaire n'assimilent pas la PGt à la médecine préventive comme tous les autres corpus le font.

On peut aussi remarquer que très peu de discours de la presse populaire décrivent la PGt comme un outil de gestion thérapeutique ou comme relevant d'une médecine basée sur la preuve (« *EBM* » : « *Evidence Based Medicine* »). Seuls les textes d'opinions des journaux scientifiques voient la PGt, à la fois comme un nouveau paradigme et un outil de gestion thérapeutique.

Tableau XIV
Diverses représentations optimistes de la PGt dans
les quatre corpus des sources documentaires

	Presse pop.	J. prof.	Gouv.	J.sc. opinions
Médecine perso				
Médecine du futur				
Nouveau paradigme				
Médecine prédictive				
Médecine préventive				
Gestion thérapeutique				
Méd. basée sur preuve				



La majorité des discours ont soulevé cette représentation de la PGt



Environ la moitié des discours ont soulevé cette représentation de la PGt



Une minorité des discours ont soulevé cette représentation de la PGt

Les expressions les plus souvent relevées en regard de la PGt dans les quatre corpus des sources documentaires pour illustrer l'optimisme envers la concrétisation de la médecine personnalisée, d'un nouveau paradigme médical et de la médecine du futur, ont été compilées et sont exposées dans le Tableau XV (p.109).

Tableau XV

Principales expressions qui illustrent les représentations optimistes de la PGt dans les discours des sources documentaires (corpus 1 à 4)

Représentations optimistes de la PGt – Sources documentaires	
Médecine personnalisée	Individualisation ou « adapté ou ciblé à chacun » Médecine à la carte Médecine fascinante pour un unique individu Médecine qui va comme un gant Médecine sur mesure ou « du sur mesure »
Nouveau paradigme médical	Changement radical ou « <i>changing landscape</i> » Impact plus important que la révolution antibiotique Révolution de la médecine Nouvelle ère médicale Perturbation du système médical Réorganisation de la médecine Révolution comme Internet
Médecine du futur	« <i>Already getting there</i> » « <i>Becoming mainstream or commonplace</i> » Médecine de demain Terre promise Voie de l'avenir

Les attentes envers la PGt sont aussi élevées dans tous les corpus, mais surtout dans la presse populaire et les journaux professionnels. Il est souvent mentionné dans les documents que la PGt règnera bientôt sur la pratique clinique. Aucune barrière ne semble empêcher cette réalisation. Au contraire, l'arrivée de la PGt est présentée comme un fait accompli.

« L'ère de la médecine génique et de la pharmacogénétique est maintenant à nos portes » (Paré 2000)¹⁵⁷

¹⁵⁷ Paré*. (2000, 17 juin). Au delà des frontières de l'ADN. *Le Devoir*. p.A1 (corpus 1 : Presse populaire et magazines du Québec) (*Paré : journaliste)

« Nous entrons dans l'ère de la médecine à la carte et de la pharmacogénomique » (Morazin 2000)¹⁵⁸

« *As it becoming mainstream – and it is already getting there* » (Sylvain 2004)¹⁵⁹

Ces attentes sont souvent exposées par des descriptions de scénarios où un patient visite son médecin qui lui prescrit un médicament « sur mesure ». Selon ces scénarios, la PGt sera délivrée de façon courante avant chaque ordonnance.

« À quoi ressemblera la médecine du futur? Après des questions de routine sur les symptômes, le médecin prescrira un test génétique visant un ou quelques gènes. En quelques heures, le test aura permis de raffiner le diagnostic et d'indiquer au médecin le choix d'un traitement efficace » (Sauvageau 2000)¹⁶⁰

L'ensemble de ces résultats démontre que les représentations optimistes de la PGt véhiculées dans les discours des sources documentaires favorisent la création d'attentes envers l'arrivée de la médecine personnalisée. Selon ces discours, l'arrivée de la PGt, dans un futur proche, bouleversera complètement la pratique de la médecine actuelle.

3.1.2 Représentations pessimistes

Une représentation pessimiste est assignée à des discours empreints de négativité et de scepticisme : la description de risques et de craintes prédomine.

Le pourcentage de discours codés comme « pessimiste » dans les quatre corpus est à peu près le même. Les discours les plus pessimistes se retrouvent dans les textes d'opinions des journaux scientifiques (23 %), suivis de la presse populaire (20 %), des

¹⁵⁸ Morazin *. (2000, juillet). Cancer : une lutte à recommencer. *Affaires Plus*, 23 (7), p.39. (corpus 1 : Presse populaire et magazines du Québec) (*Morazin : journaliste)

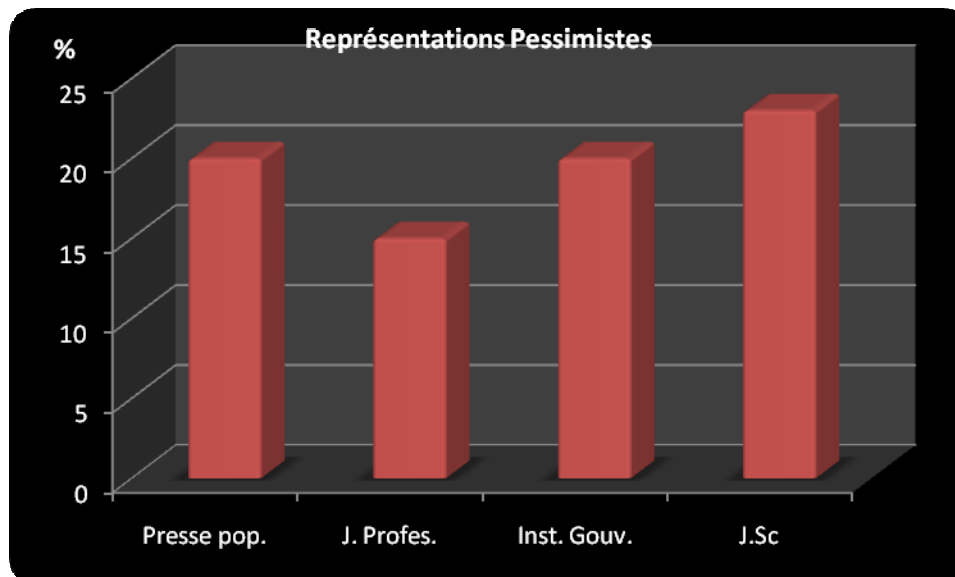
¹⁵⁹ Sylvain *. (2004, September 9). Family physicians urged to learn about genomics. *Medical Post*, 40 (42). (corpus 2- J. professionnels, Médecine, Canada) (*Sylvain : journaliste)

¹⁶⁰ Sauvageau et Marneau *. (2000, 22 juillet). Vers une médecine plus précise. *Le Devoir*. p.A11. (corpus 1 : Presse populaire et magazines du Québec) (*Auteurs : chercheurs en génomique)

documents gouvernementaux (20 %) et des journaux professionnels (15 %). La Figure 11 (p.111) met en relief ces pourcentages.

Figure 11

Pourcentages des discours codés selon les représentations pessimistes de la PGt dans les différentes sources documentaires (corpus 1 à 4)



Les discours considérés comme pessimistes dans ces sources se concentrent sur les risques, les craintes et l'irréalisme du phénomène de la PGt; de même, ils expriment un scepticisme élevé quant à l'arrivée ou l'adoption de la PGt dans la clinique :

« Such analyses would almost always be under-powered post-hoc subgroup analyses and always viewed as suspected result. They would virtually never be widely accepted and utilized...I cannot be the only person who believes this is fantasy and hype rather than realistic expectation » (Coats 2000)¹⁶¹.

Ce scepticisme serait lié majoritairement aux enjeux scientifiques ou économiques du phénomène. Par exemple, des arguments tels que « la non validité » ou « la faible utilité » de la PGt, « la complexité de l'être humain » et les « coûts élevés » de ce genre de technologie la rendraient « impraticable ». Ainsi, le délai de l'arrivée de la

¹⁶¹ Coats * (2000, October). Pharmacogenomic: Hope or Hype. Editorial. *International Journal of Cardiology*, 76(1), 1-3. (corpus 4 : J. scientifiques internationaux, textes d'opinions). (* Coats : chercheur au *Heart and Lung Institute*, London, Royaume-Uni)

PGt inspire, dans certains discours, un sentiment de déception et l'impression d'avoir été berné par une « fausse promesse ». Certains l'ont également qualifié de technologie inquiétante et même effrayante en raison des dilemmes éthiques et moraux, des dangers ou des risques qu'elle comporte, sans spécifier pour autant lesquels.

« *However, because we are moving into unknown territory, full of dangers and temptations, we are likely to make mistakes* » (Voelter-Mahlknecht 2004)¹⁶²

« *The stakes are high and the future uncertain* » (Anonyme 2003)¹⁶³

Selon certains discours, la fascination pour les tests de PGt ne serait véhiculée que pour avoir du financement :

« On nous a fait croire qu'en connaissant la recette de la vie, on accéderait à des merveilles absolument extraordinaires dans tous les secteurs. C'est un mythe...Ce **génomythe** représente très mal les difficultés concrètes qui se posent aux chercheurs. Mais en les présentant d'une manière extrêmement positive, on s'assure d'obtenir les appuis politiques et économiques requis. » (Gravel 2003)¹⁶⁴

Le Tableau XVI (p.113) met en lumière les expressions les plus souvent rapportées dans les discours des sources documentaires afin de dépeindre les représentations pessimistes de la PGt.

¹⁶² Voelter-Mahlknecht * and Mahlknecht **. (2004, May 1). Darwinism and pharmacogenomics: From "one treatment fits all" to "selection of the richest"? Letter. *Trends in Molecular Medicine*, 10(5), 208-209. (corpus 4 : J. scientifiques internationaux, textes d'opinions) (*Voelter-Mahlknecht : chercheur en hématologie-oncologie, Allemagne; ** Mahlknecht : chercheur en médecine professionnelle, Allemagne)

¹⁶³ Anonyme. (2003, October 23). Pharmacogenetics to come. Editorial. *Nature*, 425(6960), 749. (corpus 4 : J. scientifiques internationaux, textes d'opinions).

¹⁶⁴ Gravel *. (2003, octobre 30). Génomique ou génomythe ? *Le Devoir*. p.A1. (corpus 1 : Presse populaire et magazines du Québec) (*Gravel : journaliste)

Tableau XVI

Principales expressions qui illustrent les représentations pessimistes de la PGt dans les discours des sources documentaires

Représentations pessimistes de la PGt
Dangereuse illusion
Fausse promesse
Moralement discutable
Mythe ou « Génomythe »
« <i>Over-hyped</i> » ou « <i>much hyped</i> »
Pur rêve ou « <i>Fantasy</i> »
Science surestimée
Technologie inquiétante ou effrayante

L'image la plus représentative du scepticisme est celle du « Génomythe » qui vient s'opposer à l'image de l'optimisme génétique « *Genohype* ». Dans l'ensemble, ces représentations pessimistes ne semblent pas aussi extrémistes que celles qui concernent la génétique et qui la désignent comme la « fin de l'Homme ». Par contre, l'historique des images « catastrophiques », les représentations médiatiques négatives de la génétique ou encore les controverses liées à la révolution génétique, semblent avoir imprégné certains discours pessimistes de la PGt, notamment en associant la PGt aux mêmes risques que ceux que l'on attribue à la génétique.

3.1.3 Représentations pondérées

Une représentation pondérée est assignée à un discours sans parti pris (ni positif ni négatif) : il y a autant d'avantages que de risques ou d'enjeux décrits

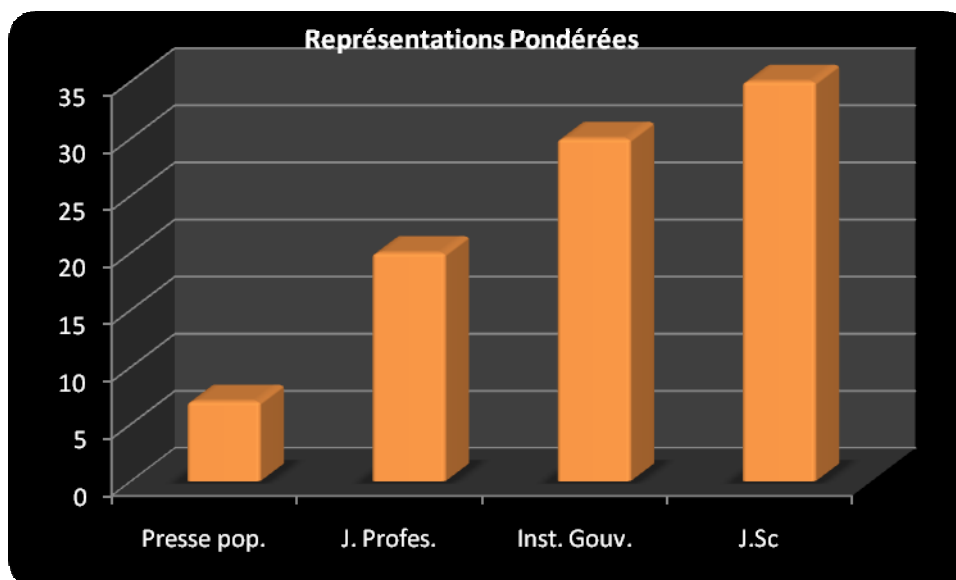
Les représentations pondérées reconnaissent à la PGt ses bénéfices, mais nuancent plusieurs des représentations optimistes ou pessimistes qui lui sont associées. Tel

que la Figure 12 (p.114) le schématise, une très petite partie des discours de la presse populaire (7 %) et des journaux professionnels (20 %) véhiculent des représentations pondérées, ce qui contraste grandement avec les discours des experts interviewés qui sont très pondérés¹⁶⁵.

Au niveau des autres corpus, les discours issus de documents gouvernementaux et de textes d'opinions des journaux scientifiques internationaux sont les discours les plus pondérés (30 % et 35 % respectivement). Il faut noter toutefois, que lorsque des enjeux sont mentionnés dans les documents gouvernementaux et paragouvernementaux du Québec, ceux-ci proviennent de mémoires présentés au gouvernement par des experts du milieu de la génomique. Ces positions plus informées et plus pondérées qu'adopte le gouvernement sont dès lors inspirées directement par celles des experts.

Figure 12

Pourcentages des discours codés selon les représentations pondérées de la PGt dans les différentes sources documentaires (corpus 1 à 4)



Tel que mentionné, les discours des informateurs clés ne sont ni optimistes ni pessimistes, mais pondérés. Il s'agit de discours où « les pour et les contre », les avantages et les risques sont balancés, sans aller d'un extrême à l'autre. Les

¹⁶⁵ Ce qui concorde avec la prémisse que les discours sont représentatifs des sources d'où ceux-ci proviennent.

entretiens en profondeur avec les informateurs clés auront donc permis d'aller chercher d'autres logiques et représentations que celles des discours des sources documentaires.

Ainsi, les discours des informateurs clés ont tempéré les discours optimistes véhiculés dans les médias, entre autres l'arrivée imminente de la PGt dans la pratique courante. En effet, ils estiment plutôt que l'intégration de la PGt sera progressive compte tenu des multiples obstacles à résoudre. Certains avancent que les discours des médias, gorgés d'attentes et de promesses, créent beaucoup d'espoirs chez les patients. Des espoirs qui se transforment souvent en demandes non réalisables :

« C'est sûr que la population s'informe, la population sait des choses, mais un des problèmes, en pharmacogénétique – comme la génétique, comme bien d'autres affaires – on vend souvent de l'espoir. On vend que ça va arriver demain matin. Donc, le public a une attente très grande. Il l'a lu hier, il s'attend que lundi matin, il va aller à l'hôpital : comment ça se fait que ce n'est pas là? Puis dans trois mois, ça leur apparaît très très long : il me semble que ça fait longtemps qu'on dit ça. On vend beaucoup... on transmet une information qui est beaucoup du rêve.... Puis le public, il a des attentes qui sont très très très rapides, puis il veut y avoir accès au maximum. » (*Répondant 1*)

Les représentations pessimistes telles que véhiculées dans les médias sont aussi pondérées par les discours des informateurs clés. Par exemple, un expert provenant du domaine des sciences humaines estime que les médias engendrent la peur dans la population par la fabrication de scandales sur la génétique.

« Puis je pense qu'il y a une mauvaise information qui est liée à la génétique [auquelle la PGt est associée], qui est liée beaucoup aux médias : ... les OGM ont été un bon exemple : si on mange un OGM, on se transforme en mutant. Non, ce n'est pas ça. On ne comprend pas... c'est encore très Frankenstein, très mystérieux, très laboratoire de scientifiques, puis ça va être via l'éducation qu'on va être capable de changer ça. » (*Répondant 6*)

Ainsi, selon un sociologue interviewé « la génétique est traitée comme un objet fourre-tout », où toutes les découvertes sont considérées de façon égale et avec un imaginaire semblable. Selon un autre informateur clé du domaine des sciences humaines, il est dommage que les médias s'en tiennent à la transmission de messages extrémistes (optimistes / pessimistes) car ceux-ci pourraient plutôt

constituer un médium d'éducation et de sensibilisation si un discours pondéré sur les risques et les bienfaits de la PGt était véhiculé.

Les informateurs clés ont aussi nuancé l'image véhiculée dans les médias quant à la médecine personnalisée :

« La médecine personnalisée, j'ai beaucoup de mal avec cette expression-là. Je trouve que ce n'est pas exactement une image qui est véridique au niveau de ce que la pharmacogénomique doit transmettre. C'est plus une catégorisation des personnes qu'une médecine personnalisée. Donc, à ce niveau-là, c'est un peu dérangeant comme expression, ça fait un peu partie de toute cette espèce de battage publicitaire qui entoure la pharmacogénétique. Est-ce que ça va être la médecine du futur? Ouf, c'est difficile à dire à ce stade-ci. Je ne pense pas. ... je pense que ça va être quelque chose qui va être assez bénéfique. Je ne pense pas par contre que ça aura un impact généralisé. » *(Répondant 11)*

« Je pense surtout qu'on abuse de la terminologie, médecine personnalisée, c'est une belle image pour dire vers où on s'en va, mais, en réalité, elle ne sera jamais personnalisée, ça ne sera pas aussi personnel que les gens peuvent parfois l'imaginer. Souvent, on entend des gens dire : ils vont faire un médicament juste pour moi... C'est tellement beau. Mais, en réalité, on sait que ce n'est pas ça. » *(Répondant 5)*

Pour la majorité des informateurs clés, la PGt consiste en un biomarqueur qui guide la pratique ou en un outil qui augmente la certitude du diagnostic. La PGt n'agit pas telle une panacée, mais constitue un outil de gestion et de prévention pour lequel beaucoup reste à prouver. En ce sens, un des informateurs clés ajoute que la PGt ne sera pas bénéfique pour tout le monde, et que les impacts seront beaucoup plus petits qu'annoncé. Pour un chercheur, il y a trop de variables dans la réponse aux médicaments pour en clamer la personnalisation. Cette science n'est pas aussi précise que ce qui est véhiculé à son sujet. Un sociologue interviewé souligne qu'il s'agit de segmentation de la population selon les risques et non d'individualisation. Ainsi, pour la majorité des informateurs clés, la médecine préventive constitue LA médecine du futur, ce qui englobe beaucoup plus que la PGt elle-même. La médecine préventive intègre d'autres domaines tels que les tests génétiques MDT, l'ajustement du style de vie (p.ex. exercices, alimentation, sommeil, cigarettes et alcool), de l'environnement, du contexte familial et du milieu de travail afin de prévenir les maladies complexes communes (obésité, diabète, maladies cardiaques, hypertension,

troubles de santé mentale, etc.). Plusieurs informateurs clés ont employé le terme « d'approche holiste » pour expliquer leur vision de la médecine préventive et personnalisée du futur.

Les informateurs clés interviewés ont aussi tempéré l'importance que l'on accorde aux enjeux éthiques. Les enjeux éthiques les plus véhiculés dans les sources documentaires consistent en la possibilité de discrimination de porteurs d'un génotype particulier par les assureurs, de création de génotypes orphelins ainsi que de non-respect de la confidentialité de l'information génétique. Tel que souligné, les corpus de la presse populaire, des journaux professionnels et des documents gouvernementaux ont peu exposé de risques ou d'enjeux éthiques reliés à la PGt. Néanmoins, la moitié des discours de la presse populaire et des documents gouvernementaux ainsi que la majorité des textes d'opinions des journaux scientifiques internationaux ont soulevé la crainte de discrimination. La moitié des textes d'opinions de ce dernier corpus ont aussi mentionné l'enjeu de la confidentialité des informations génétiques. Le Tableau XVII (p.117) révèle en quelles proportions ces enjeux ont été observés dans chacun des quatre corpus des sources documentaires.

Tableau XVII

Enjeux éthiques les plus observés dans les sources documentaires

	Presse pop.	J. prof	Gouv.	J.sc. opinions
Discrimination				
Confidentialité				
Génotype orphelin				



La majorité des discours ont soulevé cet enjeu éthique



Environ la moitié des discours ont soulevé cet enjeu éthique



Une minorité des discours ont soulevé cet enjeu éthique

Pour certains informateurs clés, la PGt ne s'avère pas actuellement une information préoccupante ou prise par les assureurs. Des informations médicales telles qu'être

porteur du VIH ou de maladies mentales sont beaucoup plus sensibles en termes de vie privée et de discrimination que la PGt. Par exemple, un juriste souligne :

« Je suis un peu blasée de la question de la confidentialité. J'ai beaucoup travaillé, avant de m'intéresser à la pharmacogénétique, sur la génétique et l'assurance, la discrimination. Le problème est tellement petit par rapport à ce qu'on en a fait, surtout au Canada. Ce n'est peut-être pas le cas à d'autres endroits, mais au Canada, les assureurs, l'information génétique à 95 %, elle n'a aucun intérêt, écoutez... ça coûte cher pour eux, premièrement, d'évaluer les résultats génétiques, de voir leur impact sur l'espérance de vie des gens... » (*Répondant 11*)

Un décideur signale également que la PGt ne consiste pas en une information héréditaire qui pourrait changer la vie de plusieurs membres d'une même famille. En ce sens, elle est moins sensible que d'autres informations génétiques.

« Ça, c'est au niveau héréditaire, surtout au niveau des tests de paternité. C'est confidentiel, c'est évident, mais, d'un autre côté, que je vous dise que j'ai un allèle 2D6, aujourd'hui, ça ne change pas grand-chose, il n'y a pas grand monde qui va comprendre ça. » (*Répondant 7*)

Les informateurs clés font aussi remarquer que certaines procédures protègent la confidentialité des données (p.ex. Loi d'accès à l'information, consentement, comité éthique, etc.). Un juriste interviewé ajoute qu'il ne croit pas qu'une loi spéciale anti-discrimination, comme celle adoptée aux États-Unis, voit le jour au Canada. Il n'y a pas un *lobby* aussi fort au Canada qu'aux États-Unis ou au Royaume-Uni. De plus, il n'y a eu aucun scandale au Canada pour alarmer l'opinion publique. Selon certains informateurs clés, la vigilance demeure essentielle, mais les enjeux éthiques doivent être pondérés. Toutefois, les informateurs clés estiment que les dangers de préjudices et de discrimination au niveau des génotypes orphelins demeurent présents et qu'il faut légiférer, tel qu'il a été fait pour les médicaments orphelins. Néanmoins, un clinicien souligne que les génotypes orphelins n'empêcheront pas le développement de la PGt (même sans réglementation) car ils ne représentent que 5 % des maladies.

Dans les sources documentaires, la crainte majeure pour les patients ayant un génotype orphelin consiste en la possibilité d'un abandon médical par leur médecin traitant. Les informateurs clés nuancent et signalent qu'il vaut mieux savoir et agir rationnellement, que de traiter un individu avec des médicaments non efficaces ou toxiques. De plus, lorsqu'il n'y a pas de médicaments substitués, il devient impensable

que des médecins abandonnent des patients et les laissent sans traitements. Pour eux, le risque d'abandon médical est une crainte farfelue car la médecine a plutôt tendance à sombrer dans l'acharnement thérapeutique et continuer jusqu'au *post-mortem*.

« Moi, je ne crois pas tellement à ça [désinvestissement des médecins]. Je pense qu'un médecin, c'est un soignant, c'est quelqu'un qui est dédié au bien de son patient, et ça, je pense que cet aspect-là de la profession ne changera pas. Je pense que le médecin va toujours essayer de prescrire, de guérir son patient du mieux qu'il le peut. Ça, c'est clair. »
(Répondant 11)

« Bien, je n'ai jamais vu, en médecine, abandonner les cancéreux parce que ça ne marche pas. Mais même quand c'est à la fin, même quand on sait qu'il n'y a plus rien à faire, je n'ai jamais vu un médecin abandonner son patient. » (Répondant 3)

Au niveau de la délivrance de la PGt, les scénarios des discours optimistes projettent une délivrance systématique avant l'écriture de l'ordonnance par les médecins généralistes. Pour les informateurs clés et le corpus des textes d'opinions des journaux scientifiques, la délivrance de la PGt demeure actuellement impossible de façon courante car elle se situe à un stade trop précoce.

La PGt serait plutôt utilisée progressivement (c.-à-d. lorsqu'ajoutée aux standards de pratique), selon les domaines où les tests ont été prouvés efficaces, valides, utiles et coût-efficaces. Pour les experts interviewés, et comme il est noté dans le Tableau XVIII (p.119), les domaines prometteurs ou pour lesquels il existe déjà des tests de PGt demeurent assez limités.

Tableau XVIII

Domaines de PGt prometteurs en pratique clinique selon les informateurs clés interviewés

Domaines de tests de PGt prometteurs en pratique clinique
Asthme
Cancer
Cardiovasculaire – Hématologie
Maladies infectieuses
Psychiatrie
Sida

En résumé, les résultats présentés sur les représentations pondérées permettent d'observer que pour les informateurs clés, les messages véhiculés sur la PGt dans la presse populaire sont imprégnés d'images optimistes (enthousiasme / avantages) et pessimistes (septicisme / risques) de la génétique. Les discours des informateurs clés viennent pondérer l'optimisme et les croyances envers la concrétisation de la médecine personnalisée par la PGt. De plus, leurs discours viennent pondérer les craintes et les enjeux éthiques, qui seraient, selon eux, très exagérés dans les médias (discrimination, abandon des génotypes orphelins).

3.1.4 Dichotomie entre l'optimisme / pessimisme des discours « populaires » et la pondération des discours « experts »

Les résultats exposés dans cette première partie de chapitre permettent de constater que les questions reliées aux enjeux et à la translation de la PGt sont peu ou pas abordés dans les diverses sources documentaires recensées. C'est particulièrement le cas de la presse populaire et des journaux professionnels, où les représentations sont radicalement optimistes (enthousiasme / avantages) ou pessimistes (scepticisme / risques). Lorsque des risques ou des enjeux sont soulevés, ils sont habituellement associés à la génétique, et non au cas spécifique de la PGt. La réflexion sur ces risques ou enjeux est donc souvent gommée au profit de considérations plus générales de la génétique dans son ensemble.

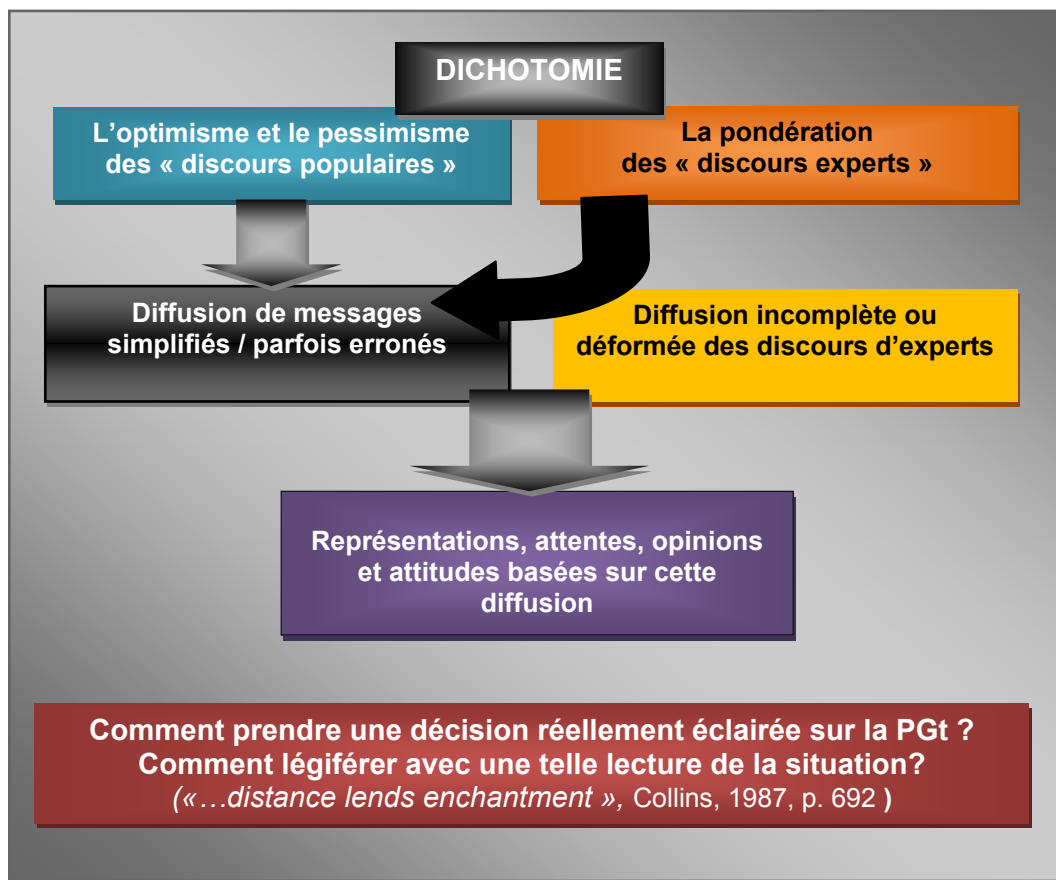
Quoi qu'il en soit, ces deux pôles de représentations positives ou négatives constituent l'essentiel des messages véhiculés sur la PGt dans la presse populaire et dans les journaux professionnels. Ces deux sources rejoignent un grand nombre de gens du public (« médias de masse »), de décideurs et de professionnels. Tel que mentionné, les représentations véhiculées sur la PGt peuvent exercer une certaine influence sur l'opinion, les attitudes (acceptabilité) et les prises de décisions (réglementation / utilisation / translation) de certains groupes d'acteurs. Toutefois, les représentations radicalement optimistes / pessimistes ne reflètent pas la réalité du phénomène de la PGt, surtout au niveau de la presse populaire qui véhiculent une vision plutôt tronquée de la perspective des experts sur le terrain. Pourtant, ces mêmes experts ont été interviewés dans ces médias.

Il existe donc une réelle dichotomie entre les représentations radicalement optimistes ou pessimistes véhiculées au sein de la presse populaire et des journaux professionnels, et les représentations plus pondérées des experts (informateurs clés). La confrontation de ces représentations fait réellement ressortir la différence de discours (« populaires » / « experts ») entre ces deux mondes. Cette dichotomie confirme la prémisse de distanciation des discours lorsque les cadres ou contextes de diffusion diffèrent. Cette dichotomie pourrait être définie de « *Science Alien* » telle qu'Hedgecoe (2006a) l'a notée dans son article sur l'influence des représentations et des attentes (APOE-Tacrine) dans le développement de la PGx. C'est-à-dire que la réalité du milieu quant à la translation de la PGt ne figure pas dans les discours hors du « *Core-set* » (les « non-spécialistes »). Plus l'on s'éloigne des sources scientifiques (sources primaires), et ce, même si des experts du milieu sont cités, plus le message est simplifié. La PGt apparaît dès lors comme une application fascinante, sans enjeux ni barrières. Ainsi, ce message crée des attentes chez le lectorat (le public, les professionnels et les décideurs).

Comme les informations véhiculées sur la PGt ne présentent pas la réalité des barrières et des enjeux de la PGt, il est justifié de se demander : comment les lecteurs peuvent-ils prendre une décision réellement éclairée sur la PGt?; comment est-il possible de légiférer adéquatement dans une telle situation? La Figure 13 (p.122) illustre cette dichotomie.

Figure 13

Schématisation de la dichotomie des discours « populaires » et « experts »



3.2 LES BARRIÈRES, LES SOLUTIONS ET LES ENJEUX ASSOCIÉS À L'UTILISATION ET À LA TRANSLATION DES TESTS DE PGt AU QUÉBEC, SELON LES INFORMATEURS CLÉS INTERVIEWÉS

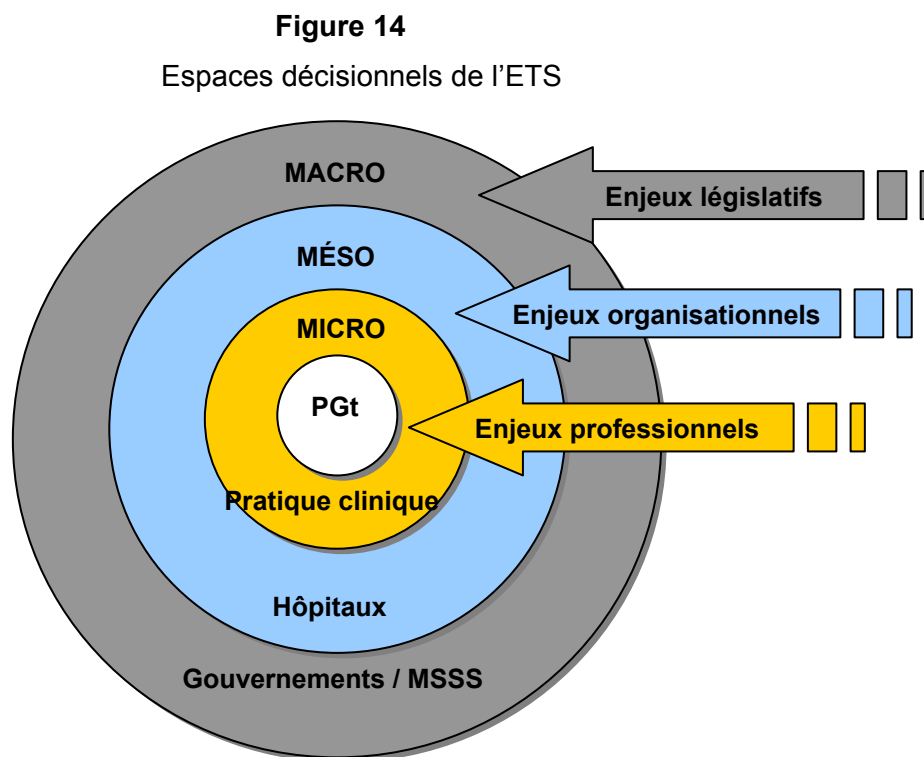
La partie précédente a exposé les représentations résultantes de l'analyse des différentes sources collectées (documents et entretiens). Une dichotomie a été observée entre les représentations optimistes / pessimistes des « discours populaires » véhiculées surtout dans la presse populaire et les journaux professionnels, et les représentations pondérées des « discours experts » provenant des entretiens avec les informateurs clés. De plus, dans les sources documentaires, il y a peu ou pas de description d'enjeux et de barrières quant à l'utilisation ou la translation de la PGt. Afin de répondre aux questions de recherche sur les conditions d'utilisation et de translation de la PGt, l'analyse des entretiens en profondeur avec les

experts du domaine a donc été primordiale. Cette partie de chapitre présente les résultats de cette analyse, c'est-à-dire les barrières, les solutions et les enjeux de l'utilisation et de la translation des tests de PGt dans le système de santé québécois tels que décrits par les informateurs clés interviewés. Il ne s'agit pas ici d'en faire une analyse stratégique, selon la position des acteurs dans ce système, mais plutôt de décrire, à partir de leur témoignage, la réalité du terrain telle qu'ils la perçoivent. À défaut également d'être analytique, cette synthèse descriptive a le mérite de se fonder sur un portrait assez exhaustif de la situation. En effet, dans le cadre de cette recherche, la plupart des principaux experts oeuvrant dans le domaine de la PGt au Québec ont été interviewés. Ainsi, les résultats obtenus démontrent qu'effectivement le « terrain » (contexte d'utilisation / translation) tel que décrit par les experts (informateurs clés) est tout autre que ce qui est véhiculé sur le phénomène de la PGt dans les discours « populaires » (médias et journaux professionnels).

Dans leurs discours, les informateurs clés ont été nombreux à dénoncer les barrières reliées à l'utilisation et à la translation de la PGt. Plusieurs ont aussi mentionné leurs « idéaux de pratique » et suggéré des solutions aux barrières d'utilisation et de translation des technologies génétiques. En plus de ces barrières et solutions, cette partie du chapitre permettra de se pencher sur la dynamique entre le contexte, les acteurs, les relations de pouvoir, les connaissances et les ressources associés aux conditions d'utilisation et de translation décrites. La dynamique renseigne sur les enjeux et les facteurs (conflits, intérêts, valeurs, croyances, etc.) qui font en sorte qu'une technologie est acceptée par certains groupes d'acteurs (Lehoux 2000). Cette dynamique a pu être observée par le biais du cadre d'ETS de Lehoux et Blume (2000) qui a guidé plus particulièrement l'analyse des discours des informateurs clés.

Afin de mettre les barrières et les solutions au service d'une réflexion sur le développement de mécanismes de translation efficaces, elles seront présentées selon le continuum de translation. Ainsi, les résultats exposés dans cette partie ont été classés en trois sections : 1) les barrières, les solutions et les enjeux associés à la première étape de translation : l'entrée dans le système de santé; 2) les barrières, les solutions et les enjeux associés à la deuxième étape de translation : la diffusion et l'adoption dans les milieux professionnels et la population; 3) les barrières, les solutions et les enjeux associés au processus global de translation. Le contexte de certaines de ces barrières, plus particulièrement les barrières législatives à l'entrée du

système de santé et associées au processus global de translation, seront comparées entre le Canada, les États-Unis et l'Europe. Enfin, ces éléments seront mis en relief selon les espaces décisionnels présentés dans le cadre conceptuel et rappelés ici à la Figure 14 (p.124).



La Figure 14 ci-dessus schématise les divers espaces décisionnels de l'ETS. L'espace macro représente les décisions gouvernementales, dont le ministère de la Santé, l'espace méso correspond au milieu hospitalier et l'espace micro indique les lignes directrices de la pratique clinique et les règles professionnelles. Les enjeux associés à ces espaces sont respectivement législatifs, organisationnels et professionnels.

3.2.1 Première étape de translation : les barrières, les solutions et les enjeux reliés à l'entrée des tests de PGt dans le système de santé

Les informateurs clés ont décrit plusieurs barrières législatives et scientifiques à l'entrée des tests de PGt dans le système de santé; et ce, au niveau des mécanismes d'évaluation, de réglementation et d'allocation des ressources. Le manque

d'évaluation et de réglementation, de données probantes, de standardisation, de centralisation et d'accessibilité des *tests maisons* de PGt constituent les principales barrières. Dans les sections qui suivent, les barrières, mais également les enjeux qui y sont associés ainsi que les solutions proposées par les informateurs clés seront présentés. En décrivant le contexte québécois, une référence à celui qui prévaut au Canada, aux États-Unis et en Europe sera effectuée. Ces barrières et ces solutions proposées permettent de comprendre plus particulièrement la dynamique des prises de décision au niveau de la réglementation des tests de PGt ainsi que la dynamique entre les acteurs, les ressources et les connaissances reliées à leur utilisation dans le système de santé québécois (cadre de Lehoux et Blume, 2000).

3.2.1.1 Manque de réglementation et d'évaluation des *tests maisons* (espaces décisionnels macro et méso)

De multiples informateurs clés ont critiqué, telle que dans la littérature internationale, l'absence d'évaluation des *tests maisons* (validité et utilité clinique) par des autorités externes (gouvernements). Selon certains de ces informateurs clés, chaque laboratoire hospitalier développe ses propres tests et procédures, gère ses échantillons et ses résultats, et figure comme seul évaluateur des services rendus. Les informateurs clés se disent mal à l'aise avec une pratique clinique sans vérification obligatoire externe des tests et sans contrôle obligatoire de la qualité des procédures, des protocoles et de la reproductibilité des tests. Ils sont également inconfortables face à un mode non standardisé de communication des données aux médecins et aux patients. À leurs yeux, ces lacunes les obligent à maintenir une délivrance au « cas par cas ». Il serait impossible dans les conditions actuelles de pouvoir assurer une délivrance totalement sécuritaire pour une large population de patients en pratique courante. De plus, ils estiment que la réglementation des *tests maisons* et des tests commercialisés devrait être harmonisée. Cette position fait écho aux discours d'experts dans la littérature internationale. Deux possibilités existent quant à l'harmonisation des réglementations, soit que les agences responsables de la commercialisation prennent sous leurs ailes l'évaluation des *tests maisons*, soit que les laboratoires élargissent leur évaluation interne pour englober les mêmes critères que ceux des tests commercialisés.

□ **Comparaison entre les réglementations du Canada, des États-Unis et de l'Europe quant à l'évaluation des tests commercialisés**

La comparaison de la législation au Canada, aux États-Unis et en Europe au niveau de l'évaluation et de la réglementation des IVD (*in vitro Diagnostics*) commercialisés, permet de comprendre la portée d'une telle demande d'harmonisation. Aux États-Unis, au Canada et en Europe, les tests à évaluer sont classifiés selon leurs potentiels de risques (sécurité et efficacité). Les nouveaux tests à commercialiser (c.-à-d. nouvelles intentions) sont considérés par défaut à « risque élevé » ou « moyennement élevé ». En Europe, cette hypothèse de départ est inversée, les nouveaux tests étant plutôt considérés à « faible risque ». Outre la nouveauté du test, le risque est catégorisé selon divers facteurs, dépendamment de l'agence de réglementation : le rôle du test dans les décisions cliniques, l'impact d'un mauvais résultat selon la sévérité de la maladie et des alternatives disponibles ainsi que la compétence des utilisateurs (spécialistes, généralistes ou population générale¹⁶⁶). Il existe quatre niveaux de risques au Canada (classes I à IV), alors qu'il y en a trois aux États-Unis et en Europe (classes I à III) (Tableau XIX, p.127). Le niveau de risque d'un test déterminera quelles données probantes (validité analytique et/ou clinique) sont nécessaires pour évaluer sa sécurité et son efficacité et approuver sa commercialisation. Au Canada, les tests à commercialiser sont classifiés et homologués par Santé Canada en vertu du *Règlement sur les instruments médicaux du Canada* (DORS/98-282, 1998)¹⁶⁷ de la *Loi sur les aliments et drogues* (L.R.C. 1985, ch. F-27)¹⁶⁸. Aux États-Unis, ces tâches sont sous l'autorité de l'OIVD (*Office for In Vitro Diagnostics Device*) qui suit les directives du CDRH (*Center for Devices and Radiological Health*) de la FDA. En Europe, le marquage CE (conformité européenne) consiste en un passeport commercial de légalité. L'entité concernée par les directives CE comprend les quinze états membres de l'Union européenne¹⁶⁹ en plus de l'Islande, du Liechtenstein et de la Norvège, qui sont membres de l'Association Européenne de Libre-Échange. Le Tableau XIX (p.127), compare la classification des risques des IVD selon les agences de réglementation des États-Unis, du Canada et de l'Europe.

¹⁶⁶ Par exemple, si les utilisateurs représentent la population générale, il s'agit d'un médicament ou d'un test en vente libre.

¹⁶⁷ Pour le *Règlement sur les instruments médicaux*, voir : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/md-im/keyword_motscl2-fra.pdf; consulté le 15 février 2009.

¹⁶⁸ Pour la *Loi sur les aliments et drogues* (à jour en date du 11 février 2009), voir : <http://lois.justice.gc.ca/fr/F-27/index.html>; consulté le 15 février 2009.

¹⁶⁹ Autriche, Belgique, Danemark, Finlande, France, Allemagne, Grèce, Irlande, Italie, Luxembourg, Pays-Bas, Portugal, Espagne, Suède et Royaume-Uni.

Tableau XIX

Classification des risques des IVD par les agences de réglementation
des États-Unis, du Canada et de l'Europe

	ÉTATS –UNIS	CANADA	EUROPE
Agence de réglementation	FDA OIVD - CDRH	Santé Canada (Bureau des instruments médicaux)	EMA
Législation	<i>Food, Drug & Cosmetic Act-Safe medical devices Act (1990)</i>	Loi sur les aliments et drogues - Règlement des instruments médicaux (1998)	Directives européennes des dispositifs <i>in vitro</i> (EU- IVDD) (1998)
Classification du risque et niveau de preuves requis	<p>Classe I : Faible risque. Contrôle général et 510(k). Exemption d'approbation de pré-commercialisation (IDE).</p> <p>Classe II : Risque moyen. Contrôle général, spécial et 510(k). Approbation de pré-commercialisation requise (PMA) : évaluation de la validité analytique et clinique (plus rapide, moins coûteuse et plus flexible que la classe III)</p> <p>Classe III : Risque élevé. Contrôle spécial, 510(k) et approbation pré-commercialisation (PMA): évaluation de la validité analytique et clinique.</p> <p>Toute demande de commercialisation nécessite une (PMN) - 510(k)</p>	<p>Classe I : Risque minime (p.ex. réactifs, milieu de culture de cellules et microbiologique) : exemption d'homologation</p> <p>Classe II : Faible risque (pour la santé publique) et risque modéré (pour l'individu). Par exemple lorsqu'un Dx erroné ne cause pas la mort ou une invalidité grave : obligation d'homologation</p> <p>Classe III : Risque modéré (pour la santé publique) et élevé (pour l'individu) : (p.ex. Maladie transmise sexuellement, infectieux, MDT) : obligation d'homologation.</p> <p>Classe IV : Risque élevé (pour la santé publique et les individus) (p.ex. tests VIH et hépatites : maladies qui causent la mort ou une invalidité à long terme) : obligation d'homologation.</p>	<p>Classe I - Risque faible. Exemption de révision pré-commercialisation : auto-certification; le fabricant déclare lui-même la conformité du test (CE) selon les critères des EU-IVDD.</p> <p>Classe II - Risque moyen. Tests listés à l'annexe II : -Liste A : dépistages sanguins (VIH – hépatites) -Liste B : tests diversifiés (p.ex. test HLA pour Abacavir)</p> <p>Tous les tests de l'annexe II sont évalués par un tiers externe avant d'être déclarés conformes (CE-IVD)</p> <p>N.B. Les nouveaux tests peuvent être sujets à une vigilance accrue pendant les deux premières années de mise en marché.</p> <p>Classe III- Risque élevé Non disponible</p>
Facteurs de classification du risque	Impact sur le patient et nouveauté du test.	Indication, application, compétence de l'utilisateur, importance du diagnostic et impact de résultats incorrects.	Degré de confiance du test, impact de résultats incorrects, intention de traiter, rôle du notificateur dans l'évaluation du test.
Classification des tests de PGt déjà commercialisés	Amplipchip et UGT1A1 ont été classés II avec la considération que des contrôles spéciaux pouvaient être appliqués. N.B. Tous les tests génétiques et PGt seraient classe II.	Les tests génétiques sont classés III ou IV. Par exemple les tests de détection GeneOhm™ sont classés III.	AmpliChip (2005) et DrugMET[®] pharmacogenetic test (2006) ont été classifiés à risque faible et sont CE-IVD.

Légende : Dx : *Diagnostic* ; IDE : *Investigational Device Exemption* (règlement : 21 CFR 812 - Exemption d'approbation); PMN ou 510(k) : *PreMarket Notification* (règlement 21 CFR 807 - notification pré-commercialisation); PMA : *Pre-Market Approval* (règlement 21 CFR 814 - approbation pré-commercialisation); ÉU-IVDD : European IVDD; CE : Conformité européenne.

Tel que le Tableau XIX (p.127) le démontre, les tests génétiques et de PGt sont classés en Europe à risque faible, à risque moyen aux États-Unis et à risque modéré ou élevé au Canada. La législation canadienne est la plus agressive pour ce type d'IVD (*in vitro Diagnostic*). Quant aux *tests maisons*, il a déjà été mentionné qu'au Canada et en Europe la validité analytique n'est pas évaluée par une entité gouvernementale mais par les laboratoires eux-mêmes et qu'aux États-Unis, le système CLIA évalue la validité analytique des tests au niveau du système de santé.

Certains des informateurs clés ne croient pas que d'élargir les responsabilités des laboratoires pourraient répondre aux demandes d'harmonisation des *tests maisons* et commercialisés. Ils estiment plutôt qu'un programme obligatoire d'accréditation et de contrôle externe spécifique aux tests génétiques devraient être mis sur pied au Québec¹⁷⁰. Par exemple, CAP a un programme spécifique de contrôle externe de l'assurance qualité pour les tests de PGx-PGt¹⁷¹. Ou encore CLIA, qui pour eux est une validation externe reconnue internationalement comme un gage de qualité.

¹⁷⁰ Rappel : Pour le moment, au Canada, seules les provinces de l'Ontario et de la Colombie-Britannique ont établi un programme spécifique d'accréditation et de contrôle d'assurance qualité externe pour les tests génétiques dans leur processus provincial (Li 2009, Petit 2008).

¹⁷¹ Rappel : EuroGeneTest offre aussi une évaluation externe de certains tests de PGt. Pour la liste de certains programmes de contrôle d'assurance qualité pour les tests de PGt, voir : <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5806a4.htm>; consulté le 3 novembre 2009.

3.2.1.2 Manque de données probantes et répercussions sur l'évaluation des tests de PGt et l'allocation des ressources (espace décisionnel macro)

Certains informateurs clés soulignent, tout comme dans la littérature internationale, que l'absence de réglementation des *tests maisons* n'est qu'une partie du problème de l'évaluation des tests. Le manque de données probantes (corrélation génotype-phénotype) provenant de larges (milliers de participants) études prospectives (3, 5 à 10 ans), empêcherait aussi l'évaluation des tests par les autorités gouvernementales (validité et utilité clinique, coût-efficacité). Le manque de données probantes est aussi un obstacle au développement de guides et de standards de pratique. Sans des évaluations et des standards de pratique, les tests ne peuvent franchir l'étape de l'allocation des ressources. Les données probantes sont ainsi absolument nécessaires à la translation d'une technologie vers la clinique. Un informateur clé mentionne à ce sujet : « Ce n'est pas parce que l'on a un outil que l'on doit s'en servir. Il faut savoir avant s'il est utile » (*Répondant 3*). Un des chercheurs-cliniciens interviewés estime qu'en raison de la complexité du domaine et de la difficulté à trouver des payeurs pour effectuer des études larges et prospectives, une demi-génération sera encore nécessaire pour collecter toutes les données probantes nécessaires à l'évaluation des tests de PGt.

Un autre chercheur interviewé croit que ces données existent, mais qu'elles sont gardées secrètes par les pharmaceutiques. C'est pourquoi certains informateurs clés ont signalé que seule une obligation de soumission et non une soumission volontaire telle que demandée actuellement par la FDA (VGDS : *Voluntary Genomics Data Submission*), pourrait changer la situation; et ce, d'autant que Santé Canada ne demande pas à l'industrie de se conformer à la « présentation volontaire de données génomiques » comme l'exigent la FDA et l'EMA. D'autres chercheurs interviewés estiment que l'incitation du gouvernement fédéral (Santé Canada 2006) à soumettre volontairement les données de PGt lors d'essais cliniques augmentera tout de même la quantité de données disponibles. Mais ces chercheurs rappellent que l'initiative n'est pas suffisante. La mise sur pied de programmes de financement public-privé d'études larges et prospectives de PGt est nécessaire pour contrer l'insuffisance de données probantes et ainsi faciliter la translation de la PGt dans la clinique.

D'autres informateurs clés croient que plusieurs industries pharmaceutiques sont encore réticentes à l'utilisation de la PGt-PGx. Selon eux, la seule façon d'inciter les pharmaceutiques à participer à la production de données probantes, est de leur démontrer les nombreux bénéfices de la PGt. Selon certains informateurs clés, cette résistance viendrait de la crainte de segmentation des marchés et de la diminution des profits associés à cette segmentation. Un des informateurs clés suggère cependant que la réticence des pharmaceutiques envers la PGt viendrait plutôt de leurs investissements non fructueux effectués au tout début du battage publicitaire de la PGt, il y a une dizaine d'années. Pour un des chercheurs interviewés, les départements de marketing des grandes pharmaceutiques demeurent aujourd'hui les seuls à résister à la PGt-PGx en raison d'un modèle d'affaires ancré dans la production de médicaments (« *blockbusters* ») et de profits de masse :

« C'est-à-dire que c'est le marketing qui ne veut pas embarquer... c'est qu'on aime mieux dépenser 150 millions, parce qu'on va aller chercher tout le marché, parce qu'on va pouvoir dire : on a dépensé 150 millions, ça doit être important, ça doit être bon, parce qu'on a fait des gros investissements, puis on peut vendre le médicament cher. Il y a toute cette mentalité marketing qui prévaut et qui est là depuis 75 ans. Puis tu as la nouvelle réalité, recherche développement, qui elle, n'a pas le choix, c'est là que ça s'en va....mais le marketing est encore le groupe qui contrôle le développement des affaires, et ce n'est pas les scientifiques, les innovateurs. Ça, c'est la dichotomie du marché pharmaceutique aujourd'hui ». (*Répondant 4*)

D'ailleurs, pour beaucoup d'informateurs clés, les intérêts sous-jacents aux décisions des pharmaceutiques se résument au maintien de leur image et aux profits. Toutefois, quelques informateurs clés dénotent l'état de crise actuelle des pharmaceutiques « épuisées par les échecs et les scandales » et soulignent qu'elles n'auront pas le choix de faire un pas vers la PGt-PGx. Un des représentants de l'industrie diagnostique affirme d'ailleurs qu'il y a de plus en plus de demandes de services de la part de pharmaceutiques qui craignent des problèmes de sécurité avec leurs médicaments en développement. Un clinicien-chercheur soulève que l'intérêt de l'industrie se concentre de plus en plus sur le « *disease management* » et non sur le « médicament à tout prix ». Selon lui, l'industrie ne pourrait plus se permettre de mauvaises presses, ni de se faire accuser de quoi que ce soit pour des raisons mercantiles.

Un autre chercheur interviewé souligne qu'aucune étude ne prouve l'hypothèse de segmentation du marché et que les bénéfices retirés annuleraient les pertes. De plus, la commercialisation de médicaments plus efficaces et sécuritaires deviendrait un argument de taille pour se démarquer de la compétition dans le contexte actuel :

«Une compagnie se sentait menacée commercialement par une autre compagnie qui avait un meilleur produit; et là, ils se disaient : à défaut de perdre mon marché, je vais faire valoir qu'il y a 50 % de mes patients chez qui la réponse thérapeutique est fantastique, bien meilleure que le nouveau médicament, mais je vais laisser partir 50 % du marché ». (*Répondant 4*)

Afin d'amener le plus de données probantes possible, certains des informateurs clés estiment que ces arguments devraient être appuyés par les instances gouvernementales pour rallier la majorité des grandes pharmaceutiques face à l'utilisation et la soumission volontaire de données de PGt.

D'autres informateurs clés interviewés ont toutefois évoqué que « rien ne presse » car le manque de données probantes permet de préparer le milieu d'accueil. Pour eux, le délai d'intégration de la PGt demeure normal puisque l'intégration d'une nouvelle technologie demande toujours un certain temps d'adaptation. Le milieu n'est pas automatiquement apte à absorber toutes les nouvelles innovations. D'ailleurs pour un pharmacien interviewé, il serait même dangereux d'implanter trop rapidement la PGt et de répéter « le phénomène AmpliChip », lancé aux États-Unis sans que les médecins ne sachent que faire de l'information¹⁷². La mauvaise interprétation des résultats par les médecins aurait pour effet d'alarmer la population et de « tuer la science ».

Pour un autre pharmacien interviewé, l'adoption de la PGt dans la pratique suivra la courbe usuelle d'adoption des technologies (courbe de Rogers, 1962) :

¹⁷² Au début du lancement d'AmpliChipCYP450, les quelques médecins qui l'ont utilisé ne savaient que faire des informations recueillies par le biais de la biopuce. Notamment car aucune indication quant à l'utilité clinique et aucune ligne directrice quant à l'ajustement du dosage n'accompagnent le test. Ce manque d'indication et d'accompagnement aurait favorisé une faible utilisation de la biopuce dans la pratique clinique courante (SACGHS 2008). Selon le fabricant, Roche Molecular Diagnostics, l'AmpliChipCYP450 a été commercialisée pour être utilisée dans les essais cliniques et non dans la pratique clinique courante, notamment car les analyses nécessitent des infrastructures dispendieuses et importantes (système de lecture de puces GeneChip®3000Dx d'Affymetrix) ainsi que des techniciens de laboratoires ayant une expertise précise, ce que tous les laboratoires hospitaliers ou bureaux de médecins n'ont pas nécessairement. Les médias ont pourtant présenté l'AmpliChip comme un outil de médecine personnalisée que le médecin (pratique courante) peut garder dans sa poche et avoir les résultats alors que le patient est encore en consultation dans son bureau (OCCETS 2006).

« ... Tu as les innovateurs (2,5 %) ou les « *early adopters* » (13,5 %) qui adopte toujours les nouveautés. Puis après ça, il y a « *early majority* » (34 %), « *late majority* » (34 %), puis les « *laggards* » (16 %). En général, entre les « *early adopter* » puis « *early majority* », il y a un « *technology gap* » Il y a toujours un trou ici, l'effort pour passer de là à là, au niveau marketing, est très élevé. Je pense que c'est ça qui va arriver ici, mais ça va commencer par le privé, puis après, un moment donné, le public va dire ok... ». (*Répondant 2*)

3.2.1.3 Manque de standardisation, d'accessibilité et de complémentarité des tests génétiques et de PGt en milieu hospitalier (espaces décisionnels macro et méso)

Selon les informateurs clés, il existe une déficience en milieu hospitalier au niveau de l'accès et de la complémentarité des tests génétiques. Lorsqu'un *test maison* est développé dans le cadre d'un projet de recherche, ce qui est le cas la plupart du temps, la fin du projet détermine fréquemment la fin de l'accessibilité au test. De plus, un même test peut être développé de manière parallèle en pathologie, en microbiologie et en génétique moléculaire, tout dépendant de la provenance du demandeur. Le dédoublement du développement des tests est possible, notamment car un laboratoire qui développe un test pour son service clinique n'a pas nécessairement la capacité (infrastructures, ressources matérielles et nombre d'employés suffisamment qualifiés pour ce type de tests) de faire ce test pour d'autres hôpitaux. Le fait que le milieu hospitalier ne puisse actuellement répondre à une plus grande demande, compte tenu d'une structure éclatée et de l'absence de gestion intégrée et centralisée des tests de PGt, fait craindre à certains informateurs clés le développement d'une médecine à deux vitesses. On redoute également que le privé devienne le prestataire primaire des tests de PGt et que, dans certains cas, comme les services vendus sur Internet, les patients ne reçoivent pas le suivi médical adéquat.

Pour une utilisation efficace des tests génétiques, les cliniciens-chercheurs et un expert en ETS interviewés, considèrent qu'il serait impératif de standardiser les services cliniques de PGt. Par exemple, une centralisation de la délivrance dans un univers ayant l'infrastructure et les ressources humaines appropriées serait une solution efficiente. Les suggestions des informateurs clés consistent en des centres de

référence hospitaliers (nommés par assignation gouvernementale) ou d'un centre d'excellence développé à l'aide de partenariats public-privé. Une centralisation permettrait de faire un génotypage de masse à moindre coût, de standardiser le développement et la délivrance des tests de PGt, et d'assurer une interprétation adéquate des tests ainsi qu'un suivi approprié pour les patients. L'initiative mentionnée par plusieurs experts au niveau d'un partenariat public-académique-privé est le Centre de pharmacogénomique Génome Québec et Institut de cardiologie de Montréal (p.2). Ce Centre représente pour les experts un atout à exploiter en termes de centralisation de la délivrance des tests de PGt dans le domaine d'expertise du Centre; le cardiovasculaire. Les experts suggèrent également une affiliation de ce Centre au système de santé. Le Centre est décrit par certains informateurs comme une entité unique de translation de la PGt vers la clinique au Canada. Les facilités du Centre aideraient aussi à la production de données cliniques pour la réalisation d'études de validité, d'utilité clinique et de coût-efficacité. Selon un informateur clé, ceci permettrait d'amener des données probantes pour la réglementation de la PGt dans le système de santé canadien.

Le Tableau XX (p.134) résume les barrières, les solutions et les enjeux reliés à la première étape de translation de la PGt dans le système de santé québécois selon les informateurs clés interviewés.

Tableau XX

Résumé des barrières, des solutions et des enjeux liés à la 1^{ère} étape de translation
selon les informateurs clés interviewés

Barrières : entrée dans le système de santé : évaluation, régulation, allocation (Source : informateurs clés)	Enjeux (espaces décisionnels macro-méso)	Solutions proposées par les informateurs clés
Aucune évaluation des <i>tests maisons</i> par les autorités	Sécurité de la population	Réglementation et évaluation externe des <i>tests maisons</i>
Manque de données probantes et de programmes de financement d'études de PGt larges et prospectives	Disponibilité de données probantes	-Obligation pour les pharmaceutiques de soumettent leurs données de PGt (VGDS) -Programmes de financement d'études cliniques (larges et prospectives) de PGt (partenariats public-privé provincial, national et international)
Non standardisation des <i>tests maisons</i>	Sécurité des patients	Standardisation et centralisation de la délivrance des tests de PGt : centre de référence et d'excellence selon les domaines d'expertises thérapeutiques (p.ex. Centre de pharmacogénomique Génome Québec et Institut de cardiologie de Montréal)
Accessibilité et complémentarité défaillantes des <i>tests maisons</i>	Accès aux <i>tests maisons</i>	
Développement éclaté de <i>tests maisons</i> identiques	Centralisation	
Difficulté du système de santé de répondre à une grande demande	Monopole du privé	

3.2.2 Deuxième étape de translation : les barrières, les solutions et les enjeux reliés à l'adoption et à la diffusion des tests de PGt dans les milieux professionnels et la population

Les informateurs clés ont également dénoncé plusieurs barrières au niveau du contexte actuel de la pratique clinique. Voici, en résumé, ces barrières : le manque de connaissances en génétique des professionnels, de la population et des décideurs, les tensions, les croyances et la résistance des professionnels, les craintes de changement dans la relation patient-médecin et le manque de dialogue entre les divers groupes d'acteurs impliqués. L'analyse de ces barrières, par le biais du cadre de Lehoux et Blume (2000), permet de mieux comprendre la dynamique entre les groupes d'acteurs, les relations de pouvoir et le flux de connaissances reliés à la PGt. Elle renseigne aussi sur les facteurs ou éléments qui font en sorte que la PGt est acceptée ou non par certains groupes d'acteurs.

3.2.2.1 Manque de connaissances et éducation des professionnels

Bien qu'évoqué dans la littérature internationale comme une des barrières majeures à la translation de la PGt, le manque d'éducation des professionnels en génétique ne serait pas le seul obstacle à la diffusion et à l'adoption de la PGt. Certains informateurs clés ont aussi relevé la difficulté des médecins à interpréter des données probantes, le manque de connaissances en pharmacologie ainsi que le manque d'expérience dans l'utilisation de technologies de pointe. Selon eux, il est surprenant que malgré l'énorme médiatisation de la « révolution génétique » (PGH), l'enseignement de la génétique soit demeuré minimal dans les facultés de médecine. La génétique devrait être intégrée au cursus médical pour sensibiliser et éduquer les futurs médecins à une médecine d'avenir moins basée sur l'empirique et l'observation, et plus axée sur les données probantes :

« Durant tout son cursus médical, le médecin a appris un langage : « je donne un médicament, s'il ne marche pas, je donne un autre médicament ». C'est l'approche empirique. Puis, je suis influencé par mes connaissances, par ma pratique depuis la sortie de l'école, par le dernier congrès où j'ai été, par le dernier représentant de compagnie qui est passé dans mon bureau...Tout ça fait que le médecin à certains choix, c'est le choix empirique...mais ce n'est pas basé sur LA connaissance. La médecine a encore un long cheminement à faire de l'art à la science ». (*Répondant 3*)

Les informateurs clés font écho aux auteurs de la littérature internationale qui ont démontré le besoin de favoriser l'éducation génétique des professionnels de la santé, mais également des décideurs et de la population. Toutefois, un expert du gouvernement interviewé a tenu à souligner qu'en raison de leurs priorités actuelles, de contraintes de ressources humaines et financières, et de la rapidité de changement du domaine scientifique, l'implication du gouvernement provincial à ce niveau s'avère infaisable.

3.2.2.2 Difficultés reliées à la définition des rôles et aux tensions entre professionnels

Tel que souligné par des cliniciens et des experts des sciences humaines, il y aurait un clivage entre ce que les généralistes perçoivent comme leurs rôles et celui des spécialistes. D'un côté, certains généralistes ne désirent pas que leur rôle soit changé pour celui d'un « simple conseiller génétique ». Pour d'autres, la génétique est considérée comme la chasse-gardée des spécialistes et ils se perçoivent tels des « imposteurs » face à cette surspécialité¹⁷³. Ce « *syndrome de l'imposteur* » et la résistance face à la génétique dépendraient, selon quelques informateurs clés, de l'âge et du domaine de pratique :

« Les jeunes médecins « capotent » là-dessus, les vieux regardent ça et disent : « pffff! j'ai toujours fait comme ça, tu ne vas pas me faire changer » » (*Répondant 4*)

« Dans les généralistes, pour moi, il y a deux groupes, il y a ceux qui font de l'obstétrique, ceux qui n'en font pas. Ceux qui font de l'obstétrique sont beaucoup plus près des questions génétiques, parce qu'ils sont plus souvent confrontés à la naissance d'enfants malades, aux risques, aux questionnements des familles, des couples ». (*Répondant 10*)

« Les cliniciens n'ont pas tous la même culture génétique. Il y en a qui la développe en hématologie, par exemple à cause des hémophiles. En gastro-entérologie, ce sont des personnes très visionnaires, la pharmacogénétique eux ils l'ont développée ». (*Répondant 13*)

¹⁷³ Dans le système de santé québécois, la génétique est considérée comme une surspécialité (MSSS 2005).

Afin de minimiser la réticence des médecins à utiliser des tests génétiques ou des biopuces, des informateurs de l'industrie diagnostique soulignent que plusieurs précautions devront être prises. Ces informateurs mentionnent, tout comme dans la littérature, qu'il faut mettre à la disposition des médecins, des guides de pratique et des outils d'aide à la décision pour le choix de médicaments et l'ajustement des dosages. Les biopuces doivent être également extrêmement faciles à utiliser. Les résultats doivent être interprétés, standardisés et simplifiés pour les médecins.

« Quand on parle de marketing d'un test diagnostic au médecin, il faut comprendre qu'il faut que l'information X, Y, Z entrent dans les sept minutes d'une rencontre patient-médecin. Donc, il faut digérer l'information, fournir des outils à donner aux patients, que ce soit des formulaires informatiques, des « pads » de prescriptions, que ce soit préécrit, qu'il ait juste à signer son nom puis le donner. Il faut que ce soit fait facilement, prédigéré, pour un médecin. Parce qu'il ne passera pas une demi-heure à expliquer... En fait, il y en a très peu, de médecins, qui passent une demi-heure avec un patient pour expliquer. Et c'est là que les patients les plus informés vont tirer plus d'avantages des nouvelles technologies ». (*Répondant 6*)

« Le médecin veut entendre [au sujet de la biopuce] : « Ça va vous permettre de faire un choix diagnostic approprié. Le test, votre secrétaire va le faire, ça va prendre 20 minutes, une goutte de sang, ça se fait dans l'entrée de porte, le résultat est informatisé, ça s'en va dans des banques de données et la mise à jour se fait par Internet, comme n'importe quel ordinateur, puis ça ne coûterait pas cher » ... » (*Répondant 4*)

Afin de contrer la complexité du domaine, certains informateurs clés estiment qu'il faut délivrer la PGt par le biais d'équipes formées d'experts de plusieurs disciplines¹⁷⁴. De telles équipes existent déjà en oncologie pour l'utilisation de tests génétiques. Celles-ci pourraient être utilisées pour la délivrance de la PGt. La multidisciplinarité permettrait ainsi de favoriser l'acquisition de connaissances et d'expertises pour les professionnels non familiers avec l'utilisation de la PGt. Néanmoins, pour que la PGt soit délivrée par des équipes formées d'experts de plusieurs disciplines, l'informatisation des dossiers médicaux est fondamentale¹⁷⁵ afin de permettre la circulation d'information entre les professionnels et de favoriser le dialogue. De plus,

¹⁷⁴ p.ex. médecins spécialistes, infirmières pivots, pharmaciens, conseillers génétiques, psychologues.

¹⁷⁵ Pour eux, l'information génétique et les autres informations de santé doivent être informatisées et circulées entre les professionnels mais sans les diagnostics.

selon quelques informateurs clés, un plus grand rôle devrait être confié aux pharmaciens. Selon eux, les pharmaciens seraient sous-utilisés et leurs responsabilités auraient avantage à être augmentées. Surtout que, depuis 2002, la Loi 90¹⁷⁶ permet aux pharmaciens et aux infirmières de prescrire et d'ajuster des thérapies dans certaines conditions de pratique bien précises.

Par rapport aux relations entre les différents professionnels impliqués, les informateurs clés ne croient pas que la PGt mènera à des luttes de territorialité. Cependant, quelques-uns estiment que certains médecins auront d'énormes difficultés à s'adapter à la multidisciplinarité.

« J'ai connu l'époque où le médecin, c'était Dieu le Père. Aujourd'hui, le médecin Dieu le Père s'aperçoit qu'il y a un Dieu le Fils qui s'appelle le pharmacien, puis qu'il y a un Saint-Esprit qui s'appelle l'infirmière. Cette mentalité-là est très difficile à changer. Mais tout se change ».
(Répondant 5)

Selon un autre informateur, le refus de collaborer et d'opter pour la multidisciplinarité n'est pas réservé aux médecins, d'autres professionnels refusent tout commentaire ou directive provenant d'un autre professionnel.

3.2.2.3 Résistance des médecins généralistes

Une autre barrière importante à l'adoption de la PGt dans la pratique courante est la résistance des médecins généralistes face à l'utilisation de technologies génétiques. Selon divers informateurs clés (cliniciens et experts en sciences humaines), l'ajout de responsabilités ou de tâches supplémentaires dans l'agenda chargé des médecins

¹⁷⁶ Loi 90 (adopté le 14 juin 2002, chapitre 33) : « *Loi modifiant le Code des professions et d'autres dispositions législatives dans le domaine de la santé* ». Ce projet de loi prévoit un nouveau partage des champs d'exercices professionnels dans le domaine de la santé. Par exemple :

- Le pharmacien peut (modifications à l'article 17) : « prescrire un médicament requis à des fins de contraception orale d'urgence et exécuter lui-même l'ordonnance, lorsqu'une attestation de formation lui est délivrée par l'Ordre des pharmaciens » (p.16). Les pharmaciens pourront également jouer un plus grand rôle auprès de l'équipe soignante dans l'ajustement de la thérapie médicamenteuse : Ils pourront initier ou ajuster, selon une ordonnance, la thérapie médicamenteuse et recourir, le cas échéant, aux analyses de laboratoire appropriées.

- Au niveau des infirmières (ères), un rôle élargi leur est attribué lors de l'évaluation à l'urgence en leur permettant d'initier des mesures diagnostiques ou des traitements selon une ordonnance. Elles se voient également confier une place accrue dans le suivi des patients; elles pourront effectuer et ajuster les thérapies selon une ordonnance.

Enfin, cette loi vise globalement à créer de meilleures conditions pour une collaboration interdisciplinaire. Voir : <http://www.opq.gouv.qc.ca/index.php?id=35> et <http://www.opq.gouv.qc.ca/fileadmin/docs/PDF/Loi90-adopte.pdf>; consultés le 5 décembre 2008.

serait un énorme facteur de résistance car les médecins ne considèrent pas les maladies génétiques comme une pratique de première ligne.

« Les médecins nous disent : « Vous savez, moi, les maladies génétiques, je ne les vois pas souvent apparaître dans mon décor; alors, je sais que ça existe mais je n'ai pas tant d'informations que ça, dans ma formation, on m'en a parlé un peu, pas beaucoup. On me demande tous les jours de répondre à des problèmes de santé fréquents et je suis débordé de travail. Alors moi, la génétique ça ne m'intéresse pas... » (*Répondant 10*)

Pour un expert en ETS, s'il y a ajout de responsabilités et de tâches et que les médecins doivent passer plus de temps avec leurs patients, il devra y avoir des modifications au niveau de l'ensemble du système; par exemple, le changement de la rémunération à l'acte (p.ex. salariat, honoraires fixes ou forfaitaires, etc.).

Un clinicien qui donne des conférences aux médecins sur la PGt, avance que plusieurs médecins sont réticents car ils perçoivent la PGt comme un ennemi, un outil pour aider les prescripteurs incapables et incompetents. La PGt devient une atteinte à leur rôle de prescripteur et à leur réputation de bons médecins. Tel que le souligne un informateur clé, les médecins ont des croyances très ancrées et ont beaucoup de difficulté à admettre qu'ils font parfois des erreurs. Un autre informateur clé ajoute « que le changement de comportement des médecins sera extrêmement difficile, particulièrement en raison de leur ego et de leurs croyances » (*Répondant 4*). Pour un éthicien, il s'agirait également de la peur du changement des habitudes de prescription et de la peur de l'incompétence en raison de leur manque d'expertise.

De plus, au niveau des relations de pouvoir, certains informateurs clés croient que les médecins pourraient percevoir les tests de PGt comme une contrainte à leur autonomie. Un juriste interviewé estime que l'ajout de la PGt aux monographies et aux protocoles cliniques pourrait déjouer les possibilités de « prescription hors indication¹⁷⁷ » (« *off-labeling* »), et de ce fait, diminuer l'autonomie de prescription. De façon générale, un tel ajout oblige à une certaine pratique et contraint la liberté d'action. En effet, si des polymorphismes sont reconnus pour un médicament et qu'un

¹⁷⁷ La « prescription hors indication » consiste en la prescription d'un médicament pour une autre indication, posologie, population, durée ou forme d'administration que celle inscrite dans la monographie (et étiquette) et pour laquelle le médicament a été homologué (Evans 2007, Radley 2006, Stafford 2008).

test de PGt doit être effectué, une « prescription hors indication » pourrait causer de graves effets indésirables et être passible de poursuite. De nombreux informateurs clés ont d'ailleurs mentionné « la peur de poursuites » comme facteur d'adoption de la PGt. Selon eux, bien que les poursuites soient surtout observées aux États-Unis, ce courant devrait incessamment rejoindre le Canada et forcer l'intégration des tests de PGt dans les standards de pratique. Cet informateur évoque, que même s'il n'y a pas d'obligation dans la monographie, il y a une responsabilité civile et morale de faire le test si la littérature scientifique a confirmé l'impact de la PGt sur un médicament.

Le désir d'autonomie des médecins, quant à l'utilisation des tests, a aussi été soulevé par les représentants du gouvernement. Selon eux, les professionnels de la santé désirent garder le contrôle et une certaine autonomie dans leurs décisions d'utiliser ou non certains tests. Ils soulignent que le choix de produire un plan d'action d'organisation des services génétiques 2005-2008 (MSSS 2005) au lieu d'une politique, a été effectué afin de n'imposer aucune action et de laisser libre court à la communication entre le ministère de la Santé et les professionnels de la santé. La pression envers des changements de pratique serait délicate et génératrice de fortes tensions.

« Mais le MSSS (ministère de la Santé et des Services sociaux) ne peut faire plus, il ne peut pas encadrer ou exiger des changements de pratique. Il ne peut que suggérer une organisation de la pratique...le système actuel est bâti sur le libre entrepreneuriat de nos médecins et spécialistes, le MSSS n'a aucun pouvoir pour changer les pratiques. Les médecins sont régis par leurs ordres et eux seuls peuvent les contrôler. Il est déjà difficile d'essayer d'organiser les services sans froisser les egos des spécialistes ». (*Répondant 8*)

3.2.2.4 Changements dans la relation patient-médecin

Selon les informateurs clés des sciences humaines et de l'ETS, l'accroissement de l'automatisation¹⁷⁸ de la médecine, par le développement des technologies de pointe, serait l'une des réticences des médecins généralistes face à l'utilisation de la PGt.

¹⁷⁸ L'automatisation réfère à l'augmentation de l'utilisation des technologies de pointe dans la pratique. Par exemple, selon Mordini (2003), la fonction des médecins est remplacée par les biopuces, ce qui altère la signification de la relation patient-médecin car l'aspect technique et non humain domine la relation.

Cette automatisation produirait soit une diminution de l'autonomie des médecins, soit la transformation de la relation patient-médecin en une relation « déshumanisée ».

« Je pense que la pharmacogénétique devrait être vue comme un élément qui vient ajouter à cette interaction patient-médecin et non pas soustraire à l'importance d'avoir cette interaction-là...la pharmacogénétique ne peut pas se substituer complètement à ce qui est l'essence même de la pratique médicale, qui est la rencontre entre deux humains. Je pense que c'est l'élément humain qui ne doit jamais être évacué de cette relation privilégiée... En d'autres termes, il ne faut pas que la pharmacogénétique devienne un outil de robotisation de la pratique médicale ». *(Répondant 14)*

L'important pour un informateur serait de comprendre les technologies dans le contexte plus large de la société.

« Je dirais que la pratique médicale n'est que le reflet de ce qui se passe dans l'ensemble de la société. On a la pratique médicale qu'on veut se donner. Si on veut une société qui va être complètement robotisée, bien c'est certain que la pratique médicale va suivre. Je pense que ces choses-là sont liées. ... Moi, je pense que, justement, à cause du développement technologique, on se rend compte que ces liens humains vont devenir de plus en plus importants, qu'il faut y faire attention. » *(Répondant 14)*

Cet informateur souligne qu'une approche plus personnalisée, comme la PGt, pourrait peut-être nous rapprocher d'une médecine hippocratique. Tel qu'il l'explique, à l'époque d'Hippocrate, le patient et le médecin était très proche; plus les technologies et les structures organisées (systèmes de santé) se sont développées, plus une distance s'est installée entre eux. Selon lui, il serait intéressant qu'une conscientisation plus grande envers les caractéristiques propres à un individu, par le biais d'une technologie de pointe comme la PGt, nous ramène à une relation patient-médecin plus proche.

Toujours au niveau de la relation patient-médecin, un clinicien-chercheur ajoute que les patients seraient prêts à aller vers une médecine plus préventive. Ils se montrent plus informés et plus éveillés. Cette transformation aurait modifié la relation patient-médecin et la perspective des patients envers leur santé. Ceux-ci deviennent de plus en plus responsabilisés.

« Ils se sont approprié la santé davantage, et ça, c'est fortement positif, parce que ça se prête à la collaboration... les patients, aujourd'hui, se mesurent eux-mêmes (diabétiques, hypertendus), ils peuvent ajuster le médicament, ils sont capables de faire ça. C'est énorme, ça. C'est énorme, énorme. La gestion de la santé, donc se responsabiliser, pas pour se culpabiliser, mais de ne pas être dépendant de la visite à tous les trois, quatre mois, une modification sur une situation qui évolue continuellement. ...De propriétaire de votre santé, le médecin est devenu un guide, il vous accompagne, il vous explique; donc l'objectivité et les résultats appartiennent au patient ... le public est prêt pour la prévention ». (*Répondant 3*)

Cependant, une perspective tout autre sur les changements de la relation patient-médecin a été amenée par un juriste, soit le transfert de responsabilité du patient au médecin :

« ...Je suis encore au début de ma réflexion là-dessus, mais il y a un déplacement du fardeau de la responsabilité du patient au médecin. C'est-à-dire qu'avant, c'était au patient de dire : « Écoutez, docteur, ça ne marche pas, le médicament que vous m'avez donné, j'ai mal à la tête, j'ai des problèmes ». Puis une fois que le docteur savait ça, il disait : « Bon, bien je vais vous prescrire autre chose à la place ». Mais maintenant, avec la pharmacogénétique, ça va être rendu peut-être au médecin de prendre les devants, puis de dire : « Voulez-vous passer un test génétique, parce qu'on peut vous offrir plusieurs styles de traitements? » Donc c'est comme un déplacement de la responsabilité, puis ça, c'est assez intéressant comme enjeu. ». (*Répondant 11*)

3.2.2.5 Manque de connaissances et d'éducation de la population et des décideurs

Le manque de connaissances de la population a autant été mentionné par les informateurs clés que dans la littérature. Les informateurs clés croient qu'il est essentiel d'éduquer et de sensibiliser le public sur les applications médicales issues de la génétique. Pour ce faire, il faut véhiculer une information objective et accessible, tout en évitant de contrôler l'opinion publique.

« Je pense que pour éviter une répétition de ce genre de conflit là [OGM], c'est important d'imaginer une façon de partager les connaissances au fur et à mesure qu'elles deviennent disponibles, pour qu'il y ait un débat éclairé et éclairant, peut-être plus objectif. Mais que les gens soient informés, ça, c'est très important ». (*Répondant 14*)

Un des informateurs clés estime que la vulgarisation scientifique vers le public doit être améliorée. Selon lui, des initiatives telles que celles financées par Génome Québec et Génome Canada doivent être multipliées : pièce de théâtre, conférence citoyenne, exposition sur le génome, etc. Pour un autre informateur, l'acceptabilité de la PGt pour le public serait favorisée lorsqu'un porte-parole crédible, connu et respecté (p. ex un malade ou un chercheur), adopte la cause et « vend » cette cause sur le terrain. En raison de la confiance que le public, les professionnels ou les décideurs leur portent, ces porte-paroles peuvent transformer les représentations de la PGt véhiculées auprès du public.

Pour un des chercheurs interviewés, l'éducation de la science et la promotion de la santé devraient se faire dès l'école primaire pour conscientiser les futurs électeurs.

« On n'a pas une population qui a été scientifiquement éduquée. Je pense que le gouvernement doit trouver des ressources pour aider les universités ou les institutions à le faire. Promotion de la santé. Moi, j'aime mieux la promotion de la santé que des maladies. On n'est pas tellement bon, le Canada – il y a des pays qui sont mieux que nous (É.U.) - pour éduquer notre société de demain – c'est-à-dire les écoles primaires, secondaires – sur c'est quoi la science, c'est quoi la génétique, c'est quoi la recherche, c'est quoi l'implication de tout ça. Sinon, on forme des populations d'adultes, d'électeurs, qui ne sont pas conscients, finalement du potentiel de la génétique ou des grands défis de la santé et, lorsque vient le temps de prendre les décisions de société, car tu as une enveloppe d'argent, bien ils préfèrent, eux autres, avoir le développement d'un casino dans leur coin, ou la construction d'un centre d'achats ou un nouveau pont. Ce sont des enjeux sociaux ». (*Répondant 13*)

Toutefois, quelques chercheurs ont souligné que la génétique devient de moins en moins mystérieuse aux yeux du public et que la confiance s'acquiert tranquillement. Selon eux, le public serait plus favorable envers la PGt qu'envers toute autre application génétique. Un clinicien interviewé raconte que les patients comprennent les bénéfices de la PGt lorsque ceux-ci sont bien expliqués. Selon son expérience, la majorité des patients acceptent de participer à des essais cliniques de PGt. Particulièrement dans le domaine de l'hypertension, où de grandes variabilités de réponses aux médicaments sont observées. Un représentant de l'industrie diagnostique souligne que l'acceptabilité de la PGt est de plus en plus élevée pour les professionnels de la santé. En effet, la demande de services de PGt par ce groupe d'acteurs est en essor depuis quelques années. Toutefois, selon ces informateurs, les

gouvernements demeurent les acteurs les plus réticents envers la PGt. L'inquiétude des décideurs au niveau des coûts engendrés par les tests de PGt, leur incompréhension envers les bénéfices de la PGt et la peur du changement, les empêcheraient d'agir et de favoriser le développement et l'intégration des tests de PGt dans la pratique clinique.

3.2.2.6 Manque de dialogue entre les divers acteurs impliqués

Au niveau du dialogue actuel entre les divers acteurs impliqués dans la translation d'une technologie, quelques chercheurs et décideurs soulignent que les discussions avec les éthiciens et les juristes « tournent souvent en rond ». Un décideur renchérit en mentionnant que les experts dans ces domaines « s'écoutent beaucoup parler » sans jamais concrétiser leurs réflexions dans des politiques de santé. En ce qui a trait aux échanges entre chercheurs et décideurs, un décideur explique qu'ils sont rares et que le travail actuel en silo est improductif. La situation se maintient dans cet engrenage depuis quelques années. Les décideurs ne savent pas ce dont les experts du milieu ont besoin, et les chercheurs ne connaissent pas ce à quoi le gouvernement est confronté. Selon les chercheurs-cliniciens, les échanges avec les décideurs se montrent très difficiles et unidirectionnels. Les chercheurs sollicitent, et se voient comme des vendeurs de « porte-à-porte », alors que les décideurs ne favorisent pas les échanges et écoutent peu ce qu'ils ont à dire. Selon un décideur, des forums de discussion entre ces deux groupes d'acteurs pourraient aider à entamer un dialogue qui favoriserait le développement de politiques de santé.

« Tu as du monde qui se ramasse là [gouvernements], qui ne connaisse absolument rien de l'autre côté [clinique]. Puis souvent, ils ne sont pas intéressés non plus à aller voir de ce côté-là. On est quelques-uns [chercheurs-cliniciens] confrontés aux mêmes problèmes : tu parles avec un décideur, tu parles avec l'autre, comme un vendeur de broches, tu essaies d'en convaincre un, tu essaies d'en convaincre un autre. ... c'est beaucoup de travail individuel, d'énergie pour se faire entendre alors qu'on pourrait commencer à éduquer. » *(Répondant 13)*

La comparaison des discours entre les divers groupes d'acteurs interviewés (sciences humaines, chercheurs, cliniciens, pharmaciens, industries et gouvernements) démontrent qu'il existe effectivement un réel clivage entre les initiatives entreprises

par les gouvernements et les besoins des professionnels de la santé. Les acteurs du MSSS interviewés concèdent et déplorent le retard inquiétant des services génétiques du Québec comparativement à l'Ontario. Ils attribuent ce retard au manque de volonté de leur gouvernement, au manque de ressources financières et humaines du MSSS ainsi qu'au manque de communication entre « recherche et clinique ». Toutefois, comparativement aux chercheurs et aux cliniciens qui mettent l'accent sur les problèmes et l'inaction des gouvernements, ceux-ci mettent l'accent sur les actions prises ou prévues pour reprendre le retard des services génétiques par leur ministère. En somme, leurs discours portent sur les accomplissements de leur ministère, malgré le peu de ressources et d'encouragements reçus par leur gouvernement. Par exemple, un représentant du gouvernement interviewé souligne avec optimisme que le plan d'action des services génétiques du MSSS (2005-2008) et les RUIS¹⁷⁹ sont des initiatives qui permettront d'améliorer la complémentarité et la standardisation des tests génétiques. De plus, un projet pilote pour le dépistage du syndrome de Down qui a été mis en branle par le MSSS et Génome Québec au Saguenay est pour eux un grand pas vers l'intégration des tests génétiques dans le système de santé. Aucun des chercheurs-cliniciens n'a souligné ces initiatives.

Ce clivage montre d'un côté ce que les chercheurs et les cliniciens vivent sur le terrain et souhaiteraient comme organisation de la délivrance des tests génétiques et de PGt, et de l'autre côté, l'insatisfaction de ces chercheurs et cliniciens envers les initiatives entreprises par les gouvernements et les ministères. Ce clivage s'explique en partie par la distance entre les initiatives de dépistage de maladies monogéniques actuellement implantées et les besoins du terrain pour des initiatives impliquant des technologies encore plus avancées (détection de prédispositions de maladies complexes multifactorielles et plurigéniques, tests MDT et tests de PGt, etc.). La planification du système de santé au niveau des services génétiques est prévue en étapes dans le plan d'action du MSSS (2005-2008). Tout d'abord les maladies monogéniques, ensuite les maladies complexes. En termes de réflexions futures figurent les autres avancées telles que la PGt. La distance entre l'organisation des services hospitaliers et l'avancement scientifique est étonnante mais a toujours existé.

¹⁷⁹ Les RUIS (Réseaux universitaires intégrés en santé) existent depuis 2005. Chacune des facultés de médecine a un territoire qu'il doit desservir. Des complémentarités existent entre les RUIS si des spécialités provinciales existent. Il y a une table ministérielle des RUIS (rencontres aux six semaines) et des tables sectorielles. La table sectorielle génétique a été créée en 2006. Voir : <http://www.msss.gouv.qc.ca>; consulté le 4 février 2009.

Selon un décideur de l'industrie, le milieu hospitalier ne peut, en effet, suivre la rapidité d'innovation compte tenu de sa lourdeur administrative, de son fonctionnement en silo, de sa vision et de ses ressources limitées. À titre comparatif, le secteur privé a la capacité d'offrir les services de pointe dès leur développement. Ce clivage renforce également la dichotomie soulevée auparavant; les discours experts, notamment en ce qui a trait aux barrières et aux besoins de translation ne se rendent pas aux décideurs (administrateurs hospitaliers ou gouvernements) et vice-versa.

Le Tableau XXI (p.147) met en lumière les barrières, les solutions et les enjeux reliés à la diffusion et l'adoption des tests de PGt dans la pratique clinique tels qu'exposés par les informateurs clés interviewés.

Tableau XXI

Résumé des barrières, des solutions et des enjeux liés à la 2^e étape de translation
selon les informateurs clés interviewés

Barrières : diffusion et adoption dans les milieux professionnels et la population (Source : informateurs clés)	Enjeux (espace décisionnel micro)	Solutions proposées par les informateurs clés
<p>Au niveau des médecins généralistes :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Manque de connaissances en génétique et en probabilité -Complexité de la science -Absence d'expertise avec les technologies de pointe -Ajout de responsabilités et de tâches -Changement de rôle : « de médecin à conseiller génétique » -« <i>Syndrome de l'imposteur</i> » -Image de « mauvais prescripteur » 	<p>Résistance des médecins généralistes</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Délivrance par des équipes formées d'experts de plusieurs disciplines -Informatisation des dossiers médicaux : dialogue et circulation de l'information entre professionnels -Tests préinterprétés et outils d'aide à la décision -Éducation et sensibilisation des professionnels de la santé
<ul style="list-style-type: none"> -Crainte et perte de l'autonomie de prescription et de décision des médecins et des spécialistes -Crainte d'automatisation de la médecine 	<ul style="list-style-type: none"> -Changement de la relation patient-médecin -Déshumanisation de la médecine 	<ul style="list-style-type: none"> -Comprendre les technologies dans le contexte plus large de la société -Favoriser une relation patient-médecin plus « proche »
<ul style="list-style-type: none"> -Dialogue improductif : échanges en silo infructueuses entre les chercheurs, décideurs, éthiciens et juristes -Manque de sensibilisation et d'éducation de la population 	<ul style="list-style-type: none"> -Développement de politiques de santé -Éducation de la population 	<ul style="list-style-type: none"> -Forums de discussion -Initiatives de vulgarisation objective et accessible (pièce de théâtre, forum citoyens, exposition) -Porte-parole respecté et connu

3.2.3 Barrières, solutions et enjeux reliés au processus global de translation des technologies

Plusieurs barrières et solutions ont été soulevées au niveau du processus global de translation des technologies, celles-ci relèvent de l'espace décisionnel macro (gouvernements). L'analyse de ces barrières et solutions, par le biais du cadre d'ETS de Lehoux et Blume (2000), permet de mieux comprendre la dynamique entre le flot des ressources, les relations de pouvoir et la prise de décision de certains groupes d'acteurs. En décrivant ces barrières et solutions, une référence au contexte qui prévaut au Canada, aux États-Unis et en Europe sera également présentée.

3.2.3.1 Absence de mécanismes facilitateurs de la translation et problèmes associés (espace décisionnel macro)

Un des obstacles énoncés par de nombreux informateurs clés est l'absence de mécanismes facilitateurs de la translation des technologies.

□ Disparité d'investissement « R-D-translation »

Les participants ont dénoncé la disparité des investissements en translation des technologies comparativement à la recherche. Grâce à un investissement massif en R-D et en recherche fondamentale, le Québec et le Canada réalisent beaucoup de découvertes de base en génétique. Ils occupent une place importante en génétique et en génomique au niveau mondial. Cependant, les chercheurs et les cliniciens interviewés dénoncent le fait qu'il n'existe aucune structure pour faciliter la translation des découvertes auprès des patients. Pour un décideur, le Canada se montre ainsi un pauvre utilisateur et exportateur de ses découvertes, et de ce fait, recueille un faible taux de rentabilisation de ses investissements en R-D. Pour un autre décideur, ce contexte favoriserait l'importation des savoirs et des pratiques à défaut de les exporter.

Certains informateurs clés interviewés croient que l'investissement massif en recherche serait renforcé par les discours médiatiques optimistes. Ces discours optimistes justifieraient les investissements en recherche, mais limiteraient un financement adéquat pour la translation des technologies. Selon eux, l'optimisme

génétique, dû à la médiatisation de découvertes de gènes associés à des maladies, influencerait les politiciens à diriger les enveloppes budgétaires vers la recherche et non vers la translation. Ceux-ci seraient surtout motivés à rehausser leur popularité en multipliant les découvertes, même si ces découvertes ne se rendent pas « réellement » aux patients.

« Monsieur et Madame tout le monde entendent seulement une histoire...celle de la découverte extraordinaire du chercheur X, financé par les fonds gouvernementaux Y...mais ils n'entendent jamais parler qu'il n'y a pas assez d'argent pour que cette découverte extraordinaire se rende dans le bureau de leur médecin. Personne ne parle de ça dans les journaux, à la TV, à la radio, alors Monsieur et Madame tout le monde, eux, ils continuent de penser que ces découvertes se retrouvent le lendemain dans la clinique ». *(Répondant 4)*

❑ **Manque de valorisation du préventif**

Plusieurs informateurs clés ont aussi évoqué que le manque de programme de translation des technologies génétiques serait relié à la vision à court terme des gouvernements « qui ne va pas au-delà des prochaines élections ». Un seul mandat rendrait impossible la planification d'un programme de translation et de son suivi à long terme. De plus, cette vision aurait comme conséquence d'empêcher le développement de la médecine préventive dans le système de santé. La prévention offre une rentabilité à long terme peu attrayante pour les gouvernements.

« En Amérique du Nord, une civilisation, si tu veux, très interventionniste, on est plus porté à faire une chirurgie, donner une pilule que de prévoir. On a une vision à court terme, dans la médecine, mais c'est vrai pour n'importe quel domaine politique, on n'a pas de vision, on voit en fonction d'un mandat, quatre ans, finalement. Alors qu'en Europe, en Europe du Nord surtout, ils sont très médecine préventive, ils mettent beaucoup d'argent dans la prévention, identifier les facteurs de risques, prendre en charge les populations à risque pour diminuer le fardeau à long terme. Alors, c'est très différent de ce côté-là. Donc ce débat là, à savoir est-ce qu'on implante, par exemple, certains tests validés pour diminuer le fardeau à long terme, diminuer les effets secondaires, on n'est pas encore rendu là, ici. » *(Répondant 13)*

Selon certains informateurs clés du milieu, la faible place accordée à la prévention et à sa structuration (le ratio actuel du curatif versus préventif serait de 97-3 % selon ces informateurs clés) se montrerait d'ailleurs lourde d'impact dans la clinique.

« Au diagnostic, c'est le grand trou noir...il n'y a pas de comité qui approuve les *tests maisons* et qui les amène à l'hôpital, ça n'existe pas. Pour qu'un test soit accepté en milieu hospitalier, il faut aller au ministère provincial, parce que c'est les provinces qui donnent les enveloppes budgétaires aux hôpitaux. Donc, il faut faire augmenter l'enveloppe budgétaire aux hôpitaux, si le DG (directeur général) de l'hôpital reçoit deux millions de plus, là, il faut aller lui dire : ces deux millions de plus doivent aller à ce test-là. Donc au niveau du diagnostic, c'est très compliqué parce qu'il faut faire de la vente... ». (*Répondant 6*)

Pour les experts du domaine du diagnostic, tant que le gouvernement verra la prévention comme étant trop dispendieuse ou non rentable, la PGt ne sera pas utilisée dans la pratique courante. Un de ces experts rappelle que l'AmpliChipCYP450 n'a pas encore été commercialisée au Canada alors que les États-Unis et l'Europe en profitent depuis plus de trois ans. Le gouvernement canadien ne comprendrait pas l'impact de ce genre de technologies, alors qu'aux États-Unis, ils se montrent « pro-innovation ».

Pour la presque totalité des informateurs clés, la médecine préventive sera LA médecine du futur et la pierre angulaire de l'intégration de la PGt dans le système de santé, ce qui demande un changement de visée thérapeutique du curatif vers le préventif. Ce type de changement en profondeur demande de modifier la vision des gouvernements vers le long terme ainsi que d'augmenter la portion de financement accordée à la prévention par rapport au curatif. Pour ces informateurs clés, l'avenir figurerait plus spécifiquement dans l'application d'une approche préventive et personnalisée. Tout consisterait en une gestion de risques individuels et collectifs :

« Parce que ça va être ça, la prévention. La médecine individualisée va faire la prévention individualisée. Jusqu'à présent, on a fait la prévention de masse. Mais là, on s'en va vers les vaccins qui sont visés sur le code génétique, ils ne sont pas bons pour tout le monde... C'est de la médecine préventive. Mais la seule médecine remboursée au Québec, c'est la médecine curative. C'est un choix de société. C'est une erreur...la prévention individualisée représente le futur, mais c'est un choix de société qu'il faut faire maintenant ». (*Répondant 3*)

Le Tableau XXII (p.151) propose les barrières, les solutions et les enjeux reliés au processus général de translation au Québec.

Tableau XXII

Résumé des barrières, des solutions et des enjeux liés au processus global de translation selon les informateurs clés interviewés

Barrières : processus global de translation (Source : informateurs clés)	Enjeux (espace décisionnel macro)	Solutions proposées par les informateurs clés
Disparité d'investissement entre la translation et la recherche (R-D)	Mécanismes de translation	-Équilibrer les investissements en translation et en recherche (R-D) -Établir des programmes de financement de la translation des technologies (partenariats public-privé)
-Vision à court terme des gouvernements -Faible place accordée à la prévention versus le curatif -Enveloppe budgétaire minime allouée aux services génétiques	Médecine préventive	-Équilibrer « curatif et préventif » -Augmenter l'enveloppe budgétaire dédiée aux services génétiques

3.2.3.2 Comparaison des initiatives développées par les agences de santé des États-Unis, de l'Europe et du Canada

La comparaison de quelques initiatives de PGt développées par les agences de santé des États-Unis, de l'Europe et du Canada, permet de mieux situer l'absence d'initiatives dénoncée par les informateurs clés. Bien qu'il ne s'agisse pas d'initiatives exclusivement dédiées à la translation de la PGt, certaines de ces initiatives ont été mises sur pied afin d'aider au développement et à l'adoption de la PGt en milieu clinique. Ces initiatives démontrent la proactivité de la FDA (États-Unis) au niveau de la PGt-PGx. En effet, depuis la commercialisation de l'Herceptin en 1998, la FDA demeure très proactive en regard de la PGt / PGx. Outre la FDA, l'EMA (agence européenne des médicaments) est également impliquée dans l'avancement de la PGt, mais à un degré moindre.

Voici quelques-unes des initiatives développées par la FDA aux États-Unis :

- Consortiums, symposiums, ateliers de travail avec l'industrie, conférences et publications dans divers journaux scientifiques
- Coopération et harmonisation internationales
- Éducation et formation d'employés, du public et de l'industrie
- Décisions législatives :
 - o approbation de nouveaux produits (Herceptin, AmpliChipCYP450, etc.);
 - o publication de lignes directrices (voir le Tableau XXIII, p.153);
 - o réétiquetage de médicaments commercialisés;¹⁸⁰
 - o restructuration organisationnelle interne pour évaluer la PGt / PGx.

Du côté de l'Europe, l'EMA effectue à peu près les mêmes activités que la FDA mais à une échelle plus petite et de façon plus réservée. Néanmoins, l'EMA s'implique depuis l'an 2000 dans ce domaine. En 2002, elle devenait la première agence à publier un document conceptuel sur la terminologie de la PGt (Tableau XXIII, p.153).

Jusqu'à maintenant, au Canada, les initiatives de Santé Canada se sont concentrées sur les aspects suivants :

- la consultation sur diverses questions liées aux sciences « omiques » incluant la PGt, la PGx, la protéomique, la métabolomique, etc.;
- l'élaboration de guides tels que celui sur la présentation des soumissions de données génomiques (Santé Canada 2006);
- l'adoption de lignes directrices telles que celle de l'ICH¹⁸¹ sur la terminologie de la PGx-PGt (Santé Canada 2008).

□ Publication de lignes directrices sur la PGt / PGx

À titre comparatif, le Tableau XXIII (p.153) présente les lignes directrices publiées sur la PGt/PGx par les agences des États-Unis, de l'Europe, du Canada et du Japon.

¹⁸⁰ Selon la FDA, l'application de la PGt serait multipliée par le réétiquetage de médicaments déjà commercialisés, d'où l'établissement d'une politique en ce sens (21 CFR 201-57) : « *if evidence is available to support the safety and effectiveness of the drug only in selected subgroups of the larger population of a disease; the labeling shall describe the evidence and identify specific tests needed for selection or monitoring of patients who needed the drug* » (FDA, 2006), voir : <http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/00n-1269-nfr0001-01.pdf>; consulté le 10 mars 2008.

Il n'existe pas au Canada de politique à ce niveau, mais les fabricants ont l'obligation de maintenir les monographies de leurs produits à jour afin d'assurer aux médecins et aux patients une utilisation adéquate des médicaments.

¹⁸¹ ICH: *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use*. L'ICH regroupe les agences de régulation et des experts de l'industrie pharmaceutique de l'Europe, du Japon et des États-Unis pour discuter d'aspects techniques et scientifiques reliés à la commercialisation des produits, voir : <http://www.ich.org/>; consulté le 4 février 2009.

Tableau XXIII

Lignes directrices publiées sur la PGt (É.U., Europe, Canada, Japon)

Pays	TITRE DU DOCUMENT	Date publiée
ÉTATS-UNIS (FDA)	<i>Guidance for industry: E15 Definitions for genomics biomarkers, PGx, PGt, genomic data and sample coding categories (ICH)</i>	2008
	<i>Draft Guidance Document for in vitro Diagnostic Multivariate Index Assays (IVDMIA)(15p)</i>	2007
	<i>PGx tests and genetic tests for heritable markers (21p)</i>	2006
	<i>Drug-Diagnostic Co-development – Concept Paper (40p)</i>	2005
	<i>Voluntary Genomic Submission Guidelines (VGDS)–Final guidance</i>	2005
	<i>Drug metabolizing enzyme genotyping systems – Class II special controls guidance (17p)</i>	2005
	<i>Drug Interaction study – study design, data analysis and implications for dosing and labeling (34p)</i>	2004
EUROPE (EMA)	<i>Guidance for industry : E15 Definitions for genomics biomarkers, PGx, PGt, genomic data and sample coding categories (ICH)</i>	2008
	<i>Reflection Paper on the use of Pharmacogenetics in the Pharmacokinetic Evaluation of Medicinal Products (6p)</i>	2007
	<i>Reflection Paper on PGx Samples, Testing and Data Handling</i>	2006
	<i>Concept paper on pharmacogenomic (in oncology) (2p)</i>	2006
	<i>Guideline on Pharmacogenetics Briefing Meeting (11p)</i>	2006
	<i>Concept Paper on the Development of a Guideline on Biobanks Issues Relevant to Pharmacogenetics (4p)</i>	2005
	<i>Understanding the terminology used in pharmacogenetics (4p)</i>	2004
	<i>Position papers on Terminology in Pharmacogenetics (7p)</i>	2002
CANADA (SC)	Définitions pour les biomarqueurs génomiques, la PGx, la PGt et les catégories pour le codage des échantillons et des données génomiques (ligne directrice adoptée de l'ICH, Thème E15)	2008
	Présentation de l'information pharmacogénomique	2006
JAPON	<i>Guidance for industry: E15 Definitions for genomics biomarkers, PGx, PGt, genomic data and sample coding categories (ICH)</i>	2008
	<i>Submissions of information to regulatory authorities for preparation of guidelines for the use of PGx in clinical studies</i>	2005

Tel que le Tableau XXIII (p.153) l'indique, les États-Unis proposent plusieurs lignes directrices très pragmatiques alors que l'Europe publie plutôt des documents conceptuels. Le Canada commence à se questionner sur la PGt mais n'a initié aucune ligne directrice. Les seules lignes directrices actuellement publiées au Canada ont été inspirées de la ligne directrice américaine (*VGDS – Final guidance*, mars 2005) ou adoptées de l'ICH (E15). Toutefois, plusieurs informateurs clés ont soulevé l'importance de ces collaborations, adaptations et harmonisation internationales.

□ Mise à l'*agenda* politique de la PGt / PGx

Le pragmatisme des lignes directrices et des initiatives de la FDA provient d'un contexte précis de mise à l'agenda politique de la PGt par la publication en 2004 du Livre blanc appelé : « *Critical Path: Innovation or stagnation? Challenge and opportunity on the critical path to new medical products* »¹⁸². Le *Critical Path* est une approche proactive en lien avec l'industrie pharmaceutique et qui vise à développer une stratégie à long terme pour stimuler l'innovation et le développement de la recherche. Le but est de répondre aux défis de compétitivité économique et de produire, le plus rapidement possible, des traitements plus sécuritaires et efficaces. L'objectif final est de donner un nouveau souffle au développement de médicaments et de développer des standards de pratique pour créer des liens entre le laboratoire et la clinique. Les problèmes actuels rencontrés par l'industrie pharmaceutique se résument ainsi (FDA 2004, Murphy 2000, PWC 2005) :

- une diminution du nombre de nouvelles molécules¹⁸³ (NCE : *New Chemical Entities*) et d'applications de commercialisation de nouveaux médicaments (NDA : *New Drug Application*);
- une difficulté à développer de gros vendeurs (« *blockbusters* »);
- l'augmentation des coûts des essais cliniques;
- l'augmentation du taux d'échecs en phases II et III (relié à la toxicité des molécules développées);
- l'arrivée à échéance de plusieurs brevets.

¹⁸² Pour le *Critical Path* (FDA 2004, É.U.), voir : <http://www.fda.gov/oc/initiatives/criticalpath/whitepaper.html>; consulté le 4 février 2009.

¹⁸³ La majorité des médicaments développés aujourd'hui sont des « *me-too drugs* », c'est-à-dire des médicaments ayant une structure moléculaire très similaire à des médicaments déjà commercialisés. Le terme « *me-too drugs* » a souvent une connotation négative, malgré tout, les « *me-too drugs* » favorisent une diminution des prix et une certaine compétition.

La PGx/PGt a été identifiée comme une opportunité clé pour contrer ces problèmes, améliorer la prédictibilité du développement des médicaments, augmenter l'efficacité et la sécurité des médicaments, diminuer le coût de la recherche en identifiant les échecs de développement très tôt et les candidats à succès plus rapidement. Une autre initiative des États-Unis est le dépôt du « *Genomics and Personalized medicine act of 2006* » (S.3822; 2006, Sénat) par Barack Obama alors sénateur (D-IL). Ce document propose des investissements et des initiatives¹⁸⁴ qui auraient pour but « d'aider à réaliser les promesses de médecine personnalisée pour tous les américains ». Dans une même logique que le *Critical Path*, l'EMA a publié en 2005¹⁸⁵ « *A roadmap to 2010: Preparing the ground for the future* ». Enfin, dans leurs Livres blancs, les deux agences de santé (FDA et EMA) prônent le développement d'initiatives pour favoriser une translation plus rapide des innovations vers la clinique. Au Canada, aucun Livre blanc ne positionne la PGt / PGx dans une stratégie d'innovation.

❑ Restructuration interne des agences de réglementation

La gestion des initiatives décrites ci-dessus a nécessité des restructurations organisationnelles internes à la FDA, notamment pour la révision des VGDS, du réétiquetage et pour la coordination du codéveloppement de produits combinés. En décembre 2002, l'agence a créé l'OCP (*Office of combination products*)¹⁸⁶ afin de faciliter la révision et l'approbation des soumissions de produits combinés (21 CFR 3.2e). Plusieurs critiques avaient été dirigées envers la FDA quant au fonctionnement traditionnel des révisions de produits combinés (codéveloppement) dans des offices et des centres disparates; la révision des médicaments par le OCPB et la révision du test accompagnateur par le OIVD. Ce fonctionnement traditionnel aurait suscité des préoccupations au niveau de la consistance, de la clarté, de la prédictibilité et de la transparence de l'attribution des responsabilités et des réglementations. Le Royaume-Uni, le Japon et la Suisse ont aussi fait ce genre de fusion. De plus, afin de réviser les VGDS, harmoniser les pratiques et former les employés et l'industrie, la FDA a mis sur

¹⁸⁴ Régulation de l'évaluation des tests, éducation des médecins, biobanques et recherche, motivations économiques pour le développement de tests de PGt, voir « *Genomics and Personalized medicine act of 2006* » (S.3822) de Barack Obama : http://frwebgate.access.gpo.gov/cgi-bin/getdoc.cgi?dbname=109_cong_bills&docid=f:s3822is.txt.pdf; consulté le 4 février 2009.

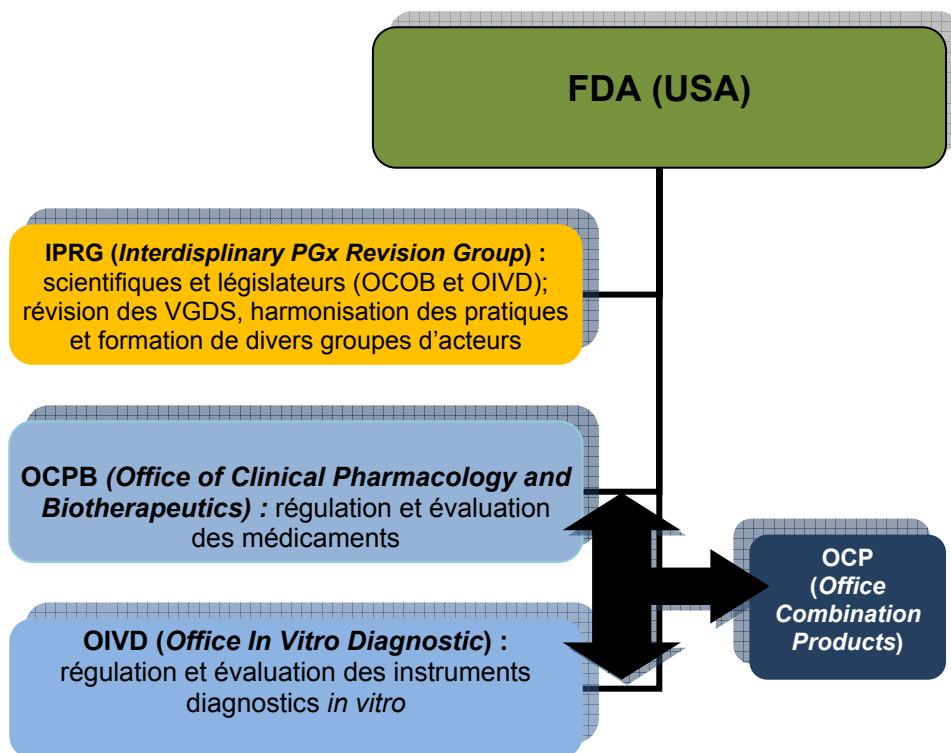
¹⁸⁵ Pour le *Road Map 2010* de l'EMA, voir : www.emea.europa.eu/pdfs/general/direct/directory/3416303enF.pdf; consulté le 4 février 2009.

¹⁸⁶ Pour l'*Office Combination Products*, voir : <http://www.fda.gov/oc/combination/overview.html>; consulté le 4 février 2009.

piéd l'IPRG (*Interdisciplinary PGx Revision Group*), un groupe de réviseurs de plusieurs disciplines (scientifiques et législateurs) provenant des Offices de réglementation des médicaments (OCOB) et des instruments diagnostics *in vitro* (OIVD). La Figure 15 (p.156) schématise la réorganisation de la FDA.

Figure 15

Restructuration interne de la FDA pour la PGt / PGx



La Figure 15 illustre la restructuration de la FDA par la mise en place, en 2002, de l'*Interdisciplinary PGx Revision Group* (IPRG), un groupe de scientifiques et de législateurs qui coordonne la révision des VGDS, l'harmonisation des pratiques et la formation des employés, de représentants de l'industrie et du public. L'*Office Combination Products* (OCP) a aussi été développée en 2002 afin de rassembler en une seule entité la réglementation des produits combinés (codéveloppement tests-médicaments). Ces produits combinés devaient auparavant transiter par deux entités différentes : l'Office de réglementation des médicaments (OCPB) et l'Office de réglementation des instruments diagnostics *in vitro* (OIVD).

L'EMA a également restructuré son fonctionnement afin de s'adapter à la PGt-PGx. Tout comme la FDA avec son IPGR, l'EMA a mis sur pied le *Pharmacogenomics Working Party (PgWP)* qui regroupe des législateurs, des scientifiques et des experts en ETS. Ce groupe de travail assume le même rôle que l'IPGR (révision des VGDS, harmonisation des pratiques et formation de groupes d'acteurs), mais au niveau européen. Il y a aussi l'*Innovation Task Force (ITF)* qui a un rôle plus large que le *PgWP* et qui coordonne, en plus de la PGx, l'évaluation des thérapies géniques et cellulaires ainsi que le développement de politiques. Les membres de l'ITF ont des partenariats avec la Commission européenne, la FDA et l'OCDE. Quant à Santé Canada, aucune restructuration ne serait prévue pour le moment.

3.2.4 Synthèse des barrières, des solutions et des enjeux associés à l'utilisation et à la translation des tests de PGt dans le système de santé québécois

Les barrières et les solutions des étapes de translation exposées dans les sections précédentes ont été compilées dans le Tableau XXIV (p.158-159). La Figure 16 (p.160) résume les principaux enjeux associés à ces barrières et solutions.

Ces barrières, solutions et enjeux révèlent que de nombreux efforts de réglementation et d'organisation de la pratique clinique seront nécessaires au niveau du contexte d'accueil pour que les tests de PGt se retrouvent dans la pratique courante. Même s'il n'est question que du contexte québécois, certains des éléments exposés peuvent vraisemblablement se retrouver dans d'autres provinces du Canada ou d'autres pays ayant un système de santé semblable.

Tableau XXIV

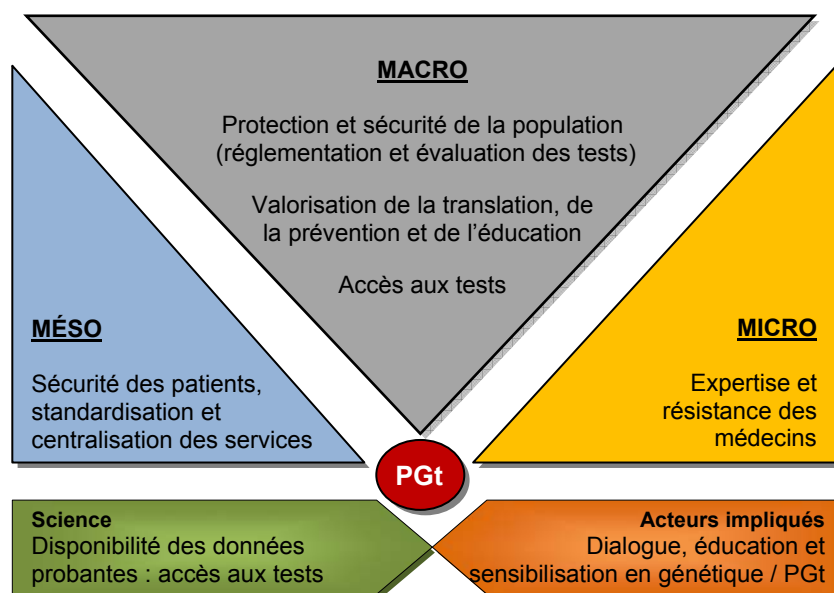
Résumé des barrières et des solutions soulevées dans les discours des informateurs clés du Québec

	Barrières soulevées par les informateurs clés (Québec) quant à la translation de la PGt en clinique	Solutions proposées par les informateurs clés (Québec) quant à la translation de la PGt en clinique
PREMIÈRE ÉTAPE DE TRANSLATION : L'ENTRÉE DANS LE SYSTÈME DE SANTÉ	- Manque de réglementation et d'évaluation externe obligatoire des <i>tests maisons</i>	- Réglementation et évaluation externe obligatoire des <i>tests maisons</i> ; spécifique aux tests génétiques et PGt
	- Manque de données probantes et de programmes de financement d'études de PGt larges et prospectives	- Programmes de financement d'études de PGt larges et prospectives : partenariats internationaux public-privé - Obligation de soumissions des données de génomiques par l'industrie pharmaceutique (VGDS)
	- Standardisation, accessibilité et complémentarité défaillantes des <i>tests maisons</i> - Développement de <i>tests maisons</i> identiques dans plusieurs laboratoires (dédoublage) - Difficulté du système de santé de répondre à une large demande	- Standardisation et centralisation de la délivrance des <i>tests maisons</i> : Centres de référence ou d'excellence selon la spécialité thérapeutique
DEUXIÈME ÉTAPE DE TRANSLATION : ADOPTION ET DIFFUSION DANS LES MILIEUX PROFESSIONNELS	- Manque de connaissances des professionnels de la santé (surtout les médecins généralistes) en génétique et en probabilité - Complexité de la science - Résistance et manque d'expertise des médecins avec les technologies de pointe - Ajout de responsabilités et de tâches des médecins généralistes - Changement de rôle : « <i>de médecin à conseiller génétique</i> » - « <i>Syndrome de l'imposteur</i> » - Image de « mauvais prescripteur »	- Délivrance par des équipes formées d'experts de plusieurs disciplines - Informatisation des dossiers médicaux : dialogue et circulation de l'information entre les professionnels - Tests rapides, faciles et simples à utiliser (pré-interprétés) - Outils d'aide à la décision - Éducation et sensibilisation des professionnels de la santé - Revoir la rémunération à l'acte

BARRIÈRES ET SOLUTIONS RELIÉES AU PROCESSUS GLOBAL DE TRANSLATION	<ul style="list-style-type: none"> - Crainte d'une perte d'autonomie de prescription et de décision - Crainte d'automatisation de la médecine 	<ul style="list-style-type: none"> - Comprendre les technologies dans le contexte plus large de la société. - Favoriser une relation patient-médecin plus « proche »
	<ul style="list-style-type: none"> - Échanges en silo infructueuses entre les acteurs impliqués (chercheurs, cliniciens, décideurs, éthiciens, juristes, etc.) - Manque de sensibilisation et d'éducation de la population 	<ul style="list-style-type: none"> - Forums de discussion - Initiatives de vulgarisation objective et accessible (pièce de théâtre, forum citoyens, exposition) - « Porte-parole » respecté et connu
	<ul style="list-style-type: none"> - Manque de transfert de connaissances et de programmes éducatifs en génétique pour les médecins, la population et les décideurs 	<ul style="list-style-type: none"> - Développement de programmes de formation en génétique (médecine-pharmacie) et de stratégies de transfert de connaissances (matériel éducatif) pour les décideurs et la population - Partenariats internationaux public-privé
	<ul style="list-style-type: none"> - Disparité d'investissement entre la recherche (R-D) et la translation 	<ul style="list-style-type: none"> - Équilibrer les investissements en recherche (R-D) et en translation - Établir des programmes de financement de la translation des technologies (partenariats public-privé)
	<ul style="list-style-type: none"> - Vision à court terme des gouvernements - Faible place accordée à la prévention - Minime enveloppe budgétaire allouée au Dx 	<ul style="list-style-type: none"> - Changement de visée thérapeutique (curatif à préventif) - Augmentation de l'enveloppe budgétaire dédiée au Dx

Figure 16

Principaux enjeux liés à l'utilisation et à la translation des tests de PGt dans le système de santé québécois (informateurs clés)



La Figure 16 compile les divers enjeux associés aux barrières et solutions qui ont été présentés dans les tableaux de cette partie de chapitre. Ces enjeux sont répartis en regard des espaces décisionnels macro, méso et micro exposés dans le cadre conceptuel. Les enjeux macro (gouvernements) sont majoritairement législatifs et concernent l'évaluation et la réglementation des *tests maisons* de PGt ainsi que la mise en place de programmes de translation, d'éducation et de prévention. Les enjeux méso recoupent les enjeux macro, notamment car l'assignation des centres de référence est gouvernementale, mais dépend de la gestion et de l'organisation du milieu hospitalier. De plus, comme les *tests maisons* ne sont pas évalués par les gouvernements, mais par les laboratoires hospitaliers eux-mêmes, l'enjeu de protection et de sécurité des patients se retrouve au niveau hospitalier. Les enjeux micro (pratique clinique) correspondent surtout au manque d'expertise et à la résistance des médecins. Les enjeux scientifiques consistent à rendre disponibles les données probantes afin de favoriser l'accès aux tests et de développer des standards de pratique. Enfin, un des majeurs enjeux pour les divers acteurs impliqués est d'entreprendre un réel dialogue. Pour ce faire, ils doivent comprendre la PGt, ses avantages, ses limitations et ses enjeux. Les enjeux éthiques sont absents de cette Figure comme peu d'informateurs clés ont répondu à ces questions, soit qu'ils souhaitaient ne pas commenter (hors de leur expertise), soit qu'ils considéraient que tout avait déjà été dit et redit. Les propos les plus intéressants sur les

questions éthiques ont été mentionnés dans la première partie du chapitre des résultats (p.117).

En général, les résultats présentés dans ce chapitre répondent aux objectifs et aux questions de recherche. De même, ils ont favorisé une réflexion sur le développement de mécanismes efficaces de translation et la suggestion de certaines pistes de solutions. Ces mécanismes et les pistes de solutions seront discutés dans le prochain chapitre.

CHAPITRE 4

DISCUSSION

La révolution annoncée dans la littérature et les médias quant à l'arrivée de la médecine personnalisée par le biais de la PGt ne s'est toujours pas concrétisée. La tendance actuelle est plutôt de dénoncer la surévaluation de la PGt, notamment quant à son utilisation courante dans la pratique clinique (Calnan 2006, Hopkins 2006, Tucker 2004). Plusieurs auteurs s'entendent maintenant pour dire que la translation de la PGt vers la clinique sera graduelle et non révolutionnaire (Hopkins 2006, Melzer 2003, Williams-Jones 2003). Cette translation dépendrait en grande partie de l'abolition de certaines barrières identifiées dans la littérature scientifique internationale : 1) les lacunes au niveau de la réglementation des *tests maisons* et de la PGt; 2) le manque de données probantes et les problèmes qui en découlent; 3) le manque de connaissances en génétique des médecins généralistes et des autres parties prenantes; et 4) les lacunes ou les incertitudes quant à certaines questions éthiques non résolues (vie privée, discrimination, génotype orphelin). Cette thèse avait pour but de vérifier, par le biais des discours de divers acteurs¹⁸⁷, si ces barrières existent au Québec, notamment en décrivant le contexte d'utilisation et de translation des tests de PGt dans le système de santé québécois. Finalement, il s'agissait de confronter la réalité de ce contexte, tel que perçu par les informateurs clés, aux promesses véhiculées dans certains médias et journaux. Les résultats de ces observations conduiront, dans les prochaines pages, à une discussion en deux parties sur la translation des technologies.

La première partie portera sur le développement de politiques, de mécanismes facilitateurs et de facteurs de réussite de la translation des technologies génétiques, dont les tests de PGt. La deuxième partie présentera des initiatives phares et des pistes de solutions quant à la translation des tests de PGt dans le système de santé québécois.

¹⁸⁷ Rappel : sources documentaires du Québec et du Canada (1-presse populaire et magazines; 2-journaux professionnels de pharmacie et de médecine; 3-documents gouvernementaux et paragouvernementaux; 4-textes d'opinions de journaux scientifiques internationaux) (n=167) et entretiens en profondeur avec des informateurs clés de plusieurs disciplines (n=19) du milieu de la PGt au Québec.

4.1 DÉVELOPPEMENT DE POLITIQUES

Une des barrières les plus souvent soulevées par les informateurs clés interviewés et les experts de la littérature internationale est le manque de réglementation¹⁸⁸ au niveau des étapes¹⁸⁹ de translation de la PGt (Hogarth 2006, Melzer 2005, PCAST 2008, Phillips 2006a, SACGHS 2008, Webster 2004). De plus, selon les résultats présentés au chapitre précédent, le manque de dialogue entre des acteurs mal ou insuffisamment informés ne favoriserait pas une prise de décision éclairée quant au développement de politiques et d'initiatives de translation des tests de PGt au Québec. En effet, il existe un manque de dialogue entre les divers acteurs impliqués et les décisions seraient prises en silo. Les problématiques et les besoins des acteurs du milieu de la PGt ne se rendent pas aux décideurs et les décideurs ne communiquent pas ce à quoi ils sont confrontés dans leur prise de décision. Ceci mène à un clivage entre les initiatives entreprises par les décideurs et les besoins des acteurs du terrain. De plus, le message véhiculé aux décideurs, aux législateurs, aux professionnels et à la population par le biais de différentes sources, mais surtout les médias et les journaux professionnels, est soit très optimiste ou pessimiste, soit loin de la réalité des possibilités, des barrières et des besoins du terrain quant à la délivrance de la PGt. S'ajoutent également les conflits entre professionnels et un dysfonctionnement organisationnel quant au développement et à l'accès aux tests de PGt dans le milieu hospitalier.

De ces résultats ont émergé la discussion qui suit sur ces mécanismes facilitateurs de la translation : 1) une nouvelle gouvernance coopérative « *Top-down et Bottom-up* »; 2) le transfert de connaissances; et 3) la recherche translationnelle.

¹⁸⁸ La régulation est la mise en place par l'État d'un ensemble de règles de conduite (dont les politiques) appliquées et contrôlées par une administration. Les politiques de santé régissent les problématiques de santé et présentent des stratégies possibles pour réaliser ou solutionner certaines problématiques; elles définissent les problèmes et les solutions (Svendsen 2006).

¹⁸⁹ Le besoin de régulation touche autant à l'évaluation des tests et à l'allocation des ressources (étape 1 de translation) qu'à l'organisation du système de santé et à l'éducation en génétique des divers parties-prenantes (professionnels, décideurs, législateurs, population) (étape 2 de translation). Ces deux étapes de translation ont été présentées à la Figure 4, p.36.

4.1.1 Mécanismes facilitateurs de la translation des technologies génétiques / génomiques (dont la PGt)

4.1.1.1 Une nouvelle gouvernance coopérative « *Top-down et Bottom-up* »

Alors que la PGt est une technologie complexe qui implique plusieurs applications et acteurs, les problèmes de communication et organisationnels, les conflits et la circulation de messages simplifiés, trop optimistes ou pessimistes sur la PGt, font en sorte qu'aucune politique ou initiative de translation n'est encore développée sur la PGt au Québec. Ainsi, une des barrières les plus souvent soulevées par les informateurs clés interviewés est le manque de réglementation au niveau des étapes de translation de la PGt. Afin d'agir sur la réglementation d'un domaine aussi complexe, il faut comprendre plus globalement la gestion de la réglementation. La réglementation correspond à « une réconciliation des demandes politiques conflictuelles de protection des intérêts de la science, de l'économie et du public » (traduction libre) (Jones 2003). Les diverses réglementations d'un État sont habituellement générées par les systèmes de gouvernance. Dans sa définition la plus simple, la gouvernance est le résultat commun de l'interaction de tous les lieux (public et privé) et des acteurs impliqués dans la prise de décision. Il s'agit en fait d'une décentralisation de la prise de décision qui offre légitimité au fonctionnement politique, aux relations de pouvoir avec le corps politique, la société et le monde économique (Kooiman 1993).

Selon le Conseil des académies canadiennes (CAC 2006), le système de gouvernance actuel du Canada ne génère pas de réglementations de santé et de sécurité appropriées à la croissance des sciences de la vie. L'ajustement, quant à l'arrivée de nouvelles technologies issues de la génétique, constituerait un défi beaucoup plus grand qu'il n'était prévu. Selon Jones (2003), l'arrivée des technologies génétiques aurait bouleversé les mécanismes traditionnels de réglementation comme il aurait bouleversé les pratiques traditionnelles de la science. Ceci en raison de la complexité du domaine et de l'implication de nombreux acteurs et d'experts de plusieurs disciplines. L'OCDE (2003) aborde dans le même sens et demande une réforme radicale de la gouvernance pour plusieurs raisons : l'évolution des modes de création du savoir, les changements profonds des structures et des

procédés de gouvernance des sciences, les nombreuses demandes plus réactives qu'auparavant, la diversification des intervenants et la nécessité d'entretenir des recherches prospectives à long terme.

D'autre auteur tel qu'Ericson (2000) ajoutent que l'échec des systèmes de gouvernance actuels vient du fait que l'État moderne serait devenu non gouvernable en raison du « malaise de la modernité » : le fait que les marchés prennent de plus en plus de place, que l'accent soit mis sur la commercialisation et la compétitivité afin de suivre le phénomène de globalisation et que l'État soit débordé par les nombreuses demandes parfois contradictoires « des publics »¹⁹⁰. La PGt ne fait pas exception à ce « malaise de la modernité ». Dans une étude d'Hedgecoe (2006a) sur la construction sociale de la PGt, celui-ci dépeint le statut commercial très important de la PGt et de la génomique / génétique. Plusieurs autres auteurs l'ont souligné (Collins 2001, Nightingale 2004, PWC 2005, Trimark 2007) et les chiffres parlent d'eux-mêmes¹⁹¹. Boutin-Ganache (2006) a aussi mis en relief les visions des chercheurs du Québec quant à la génomique comme étant une « révolution commerciale », en raison des coûts associés à la recherche et de l'intérêt économique de la génomique. Ainsi, les demandes envers l'intégration des technologies génétiques médicales au Canada sont de plus en plus importantes (APOGÉE-Net 2007). Dans les discours des sources documentaires analysées, surtout les médias, les attentes envers l'arrivée de la PGt ont aussi été démontrées comme étant élevées (p.108 à 111).

Pour Gottweiss (2005), la difficulté de la gouvernance actuelle vient du passage d'une gouvernance du « risque »¹⁹² à une gouvernance de « l'incertitude ». Au 20^e siècle, la majorité des discours de la génétique portait sur les risques. La réglementation était basée sur la gestion et le contrôle de ces risques par la prévention à un niveau collectif et individuel; une gouvernance avec une approche de

¹⁹⁰ Les « publics » expriment la diversité du public, notamment car un citoyen est parfois consommateur, parfois travailleur, parfois expert, parfois patient, etc. (Einsiedel 2006).

¹⁹¹ Le domaine du diagnostic moléculaire (DM), un sous-marché de l'IVD (*In Vitro Diagnostic*) qui comprend le diagnostic génétique, devrait croître de 15,7 % d'ici 2010. Le marché mondial était évalué à 2,6 milliards de dollars US en 2007 avec une croissance annuelle de 15 à 17 % pour atteindre 5 milliards de dollars US en 2010 (TriMark 2007). Quant à la PGt plus spécifiquement, en 2003 les ventes mondiales se sont élevées à 78,4 millions de dollars US et devraient atteindre 320,9 millions de dollars US en 2010, une croissance annuelle de 22,3 % (TriMark 2007).

¹⁹² En référence à la « société du risque » : Beck (1992) et Giddens (1990) ont développé le concept de « société du risque » afin de définir la prolifération de risques dans les sociétés modernes. Le risque serait une nouvelle façon de gérer les dangers des sociétés modernes, de même qu'il aurait été introduit par ces mêmes sociétés lors de la révolution technologique.

réglementation plutôt « *Top-down* »¹⁹³ basée sur des proscriptions et des prescriptions, une institutionnalisation des risques et une bureaucratie lourde. Au 21^e siècle, les discours de la génétique porte sur les bénéfices, les incertitudes, les dilemmes moraux et éthiques des applications génétiques. Par exemple, il a été mentionné que le contexte d'incertitude relié à la génétique imprègne la PGt par la présence d'un débat éthique¹⁹⁴, parfois exagérés, et de réflexions qui perdurent, selon les informateurs clés, depuis plusieurs années sans qu'aucune décision ne soit prise (p. 144)¹⁹⁵. La gouvernance de « l'incertitude » prône également un discours émotif de compassion et d'empathie afin de légitimer la recherche génétique (« la génétique comme salvatrice des maux de la société »). Les discours et les représentations optimistes (« *Genohype* ») ainsi que le contexte de génétisation en sont de bons exemples (3.1.1, p.105). Dans cette gouvernance, la réglementation est basée sur le principe de précaution¹⁹⁶, sur une réflexion des impacts et des significations de la génétique et de ses applications, les comités d'éthique, la participation ou l'engagement du public¹⁹⁷ et les débats publics (Gotweiss 2005). Le fait qu'il y ait consultation ou participation du public tend vers une approche plus « *Bottom-up* »¹⁹⁸ de gouvernance (Coleman 2001, CST 2006, OCDE 2001). En fait, selon Gottweiss (2005), la gouvernance de l'incertitude s'ajoute à celle des risques, les deux gouvernances se côtoyant dans la réglementation biomédicale. Cependant, l'amalgame de ces deux gouvernances favoriserait l'émergence de nouveaux espaces de conflits ainsi qu'un éloignement d'une réelle prise de décision.

¹⁹³ Approche « *Top-Down* » ou « Approche descendante » : de l'État vers la population; ici l'État est considéré comme le pouvoir de l'État ou l'État suprême (OCDE 2003).

¹⁹⁴ Les débats éthiques sur les possibilités de non respect de la vie privée et de discrimination / stigmatisation quant à l'information génétique.

¹⁹⁵ Les informateurs clés ont souligné cette impression de « tourner en rond » depuis plusieurs années (c.-à-d. depuis le PGH) quant à la régulation et des débats éthiques sur les technologies génétiques. (3.2.2.6, p.144).

¹⁹⁶ Principe de précaution : bien qu'il n'y ait pas de définition universellement admise, on peut s'appuyer sur l'énoncé de la loi française de 1995 : « l'absence de certitudes, compte tenu des connaissances scientifiques et techniques du moment, ne doit pas retarder l'adoption de mesures effectives et proportionnées visant à prévenir un risque de dommages graves et irréversibles à l'environnement à un coût économiquement acceptable ». La précaution vise les risques probables, non encore confirmés scientifiquement, mais dont la possibilité peut être identifiée à partir de connaissances empiriques et scientifiques alors que la prévention vise les risques avérés, ceux dont l'existence est démontrée ou connue empiriquement (Wikipédia, consulté le 4 février 2009).

¹⁹⁷ Traduction libre de « *Public engagement in Science* » (PES) ou « *Public engagement in Science and Technology* » (PEST) (HoL 2000). La définition se trouve en page 182, note de bas de page 231.

¹⁹⁸ Approche « *Bottom-up* » ou « Approche ascendante » : de la population vers l'État. Cette approche est considérée comme une gouvernance de la démocratie (OCDE 2003). Cette tendance a aussi une certaine popularité au Canada, par exemple la participation du public et le rôle du citoyen dans la gouvernance du système de santé canadien a été le sujet d'une des études (Étude 7) de la Commission sur l'avenir des soins de santé au Canada (Abelson 2002). La participation du public (il s'agit ici de considérer les préoccupations du public) est aussi un des principes d'action recommandé par le CST (2006) quant à la gouvernance du système québécois d'innovation.

Selon certains auteurs (Burgess 2003, Gotweiss 2005, OCDE 2003, Tansey 2003), le contexte de modernité, d'incertitude, de multiplicité d'acteurs, de complexité ainsi que l'étendue des problématiques de la génomique / génétique demandent que l'on révisé la gouvernance actuelle en regard de ces technologies. Dans sa définition, la gouvernance renvoie à des modes de réglementation et à une prise de décision fondée sur l'interaction des différents lieux et acteurs impliqués. Pour que les acteurs interagissent ensemble dans la gouvernance, certains auteurs maintiennent qu'il faut accéder à une gouvernance à la fois « *Top-down* et *Bottom-up* » (Gottweis 2005, Jones 2003, OCDE 2003¹⁹⁹). Selon Burgess (2003), bien que la gouvernance doive être pensée dans l'intérêt public, la consultation du public (« *Bottom-up* ») ne doit pas se faire au détriment des autres membres de la société. Alors que la seule inclusion d'experts dans la prise de décision néglige l'expertise et la responsabilité des citoyens envers leurs actions et les intérêts communs, une décision sans experts ne tient pas en compte l'analyse des impacts d'une technologie (Burgess 2003). La gouvernance doit miser sur les compétences des acteurs et leurs interactions, notamment car elle y gagne en efficacité (CST 2006, Principe 2²⁰⁰, p.3). Ainsi, il faut considérer toutes les formes de pouvoir qui structurent les activités sociales, économiques et politiques dans un « cadre coopératif », c'est-à-dire une ouverture au public sans que celui-ci ait une influence directe sur les décisions (Burgess 2003). Tel qu'Abelson (2002) le mentionne, le potentiel le plus intéressant de l'ouverture des systèmes de gouvernance à une participation du public est son engagement envers les politiques de santé et les valeurs démocratiques.

À l'instar des résultats, il faut également éviter l'émergence, dans une nouvelle gouvernance coopérative « *Top-down* et *Bottom-up* », de nouveaux espaces de conflits, de débats et de réflexions sans issue. Pour ce faire, cette gouvernance doit

¹⁹⁹ Dans son rapport sur la gouvernance, l'OCDE (2003) souligne que l'on tend de plus en plus vers une gouvernance « *Top-down* et *Bottom-up* » en raison des pressions de l'opinion publique et de celles des chercheurs qui veulent garder leur autonomie dans la définition des objectifs de recherche. L'OCDE définit cette tendance comme la recherche d'un équilibre entre « le pilotage de la demande » (pressions de l'opinion publique : réponse par une gouvernance plus *Bottom-up*) et « l'impulsion de la science » (définition des objectifs de la recherche : maintien d'une gouvernance *Top-Down*). Selon l'OCDE (2003), cette tension va toujours demeurer mais il s'agit de trouver un juste équilibre entre ces deux approches afin de définir les priorités et de contribuer à long terme aux progrès du savoir et de la société.

²⁰⁰ Le principe en référence provient du mémoire du Conseil de la science et de la technologie (2006) sur la gouvernance du système québécois d'innovation (gouvernement du Québec). Ce mémoire a été produit à l'occasion de la révision de la Stratégie québécoise de la recherche et de l'innovation (SQRI). Six principes d'action ont été suggérés afin d'en arriver à une meilleure gouvernance et performance du système québécois d'innovation. Le mémoire s'est inspiré des documents publiés par le Conseil depuis plus de trois décennies et portant sur un aspect ou l'autre de la gouvernance de la science, de la technologie et de l'innovation et sur une étude de l'expérience récente de pays souvent cités pour leur performance en matière d'innovation.

favoriser un dialogue actif et efficient entre les acteurs impliqués. Un tel dialogue permettrait d'évoluer vers une vision systémique, globale et intégrée de l'innovation (CST 2006, Principe 1²⁰¹, p.1). Ceci demande de considérer les diverses relations de pouvoir entre les acteurs, la société et l'État, les valeurs sous-jacentes au contenu d'une prise de décision, les multiples logiques et les représentations des acteurs.

□ Une gouvernance qui considère les relations de pouvoir

Les relations de pouvoir²⁰² entre le corps politique, la société et le monde économique sont à la base de la gouvernance et de la réglementation. Pour Lehoux et Blume (2000)²⁰³ les relations de pouvoir consistent en l'influence qu'une technologie peut avoir sur l'autonomie des acteurs qui vont utiliser cette technologie et sur les rapports entre les acteurs impliqués dans l'utilisation ou la translation de cette technologie. Ces relations de pouvoir sont souvent sources de conflits et de tensions. Divers exemples de relations de pouvoir ont été mis en relief dans les résultats au niveau de l'influence de la PGt sur l'autonomie des acteurs. Un premier exemple est l'exigence des spécialistes de rester autonome quant à la décision de faire des tests de PGt. Face à cette exigence, les décideurs n'osent faire aucune pression quant à l'intégration de tests dans leur pratique pour « ne pas les froisser »; les changements de pratique sont donc difficiles (p.140). Les résultats ont aussi présenté la crainte de certains experts de voir l'autonomie des médecins modifiée par l'accroissement de l'automatisation²⁰⁴ de la médecine. De même, ils craignent que l'automatisation mène à une relation patient-médecin de plus en plus déshumanisée²⁰⁵. D'autres ont mentionné que l'ajout de tâches et de responsabilités aux médecins généralistes limitera leur autonomie de pratique de première

²⁰¹ Le principe en référence provient du mémoire du Conseil de la science et de la technologie (2006) sur la gouvernance du système québécois d'innovation (gouvernement du Québec).

²⁰² Le pouvoir est vu dans ce contexte, non comme le pouvoir de l'État, mais dans son sens général, comme un phénomène relatif et subjectif : 1) la technologie a un pouvoir sur un individu; 2) un individu a un pouvoir sur un autre individu. Ainsi, le pouvoir est un aspect d'une relation. Le caractère « relationnel » du pouvoir dépend de la dépendance, de la réciprocité et du déséquilibre entre les individus (et la technologie) impliqués dans la relation. L'influence est le résultat du pouvoir exercé dans cette relation. Les relations de pouvoir se structurent en fonction de la stratégie des acteurs impliqués dans une situation donnée (ce qu'ils ont « à perdre ou à gagner » dépend de cette situation). Les relations de pouvoir permettent aux acteurs de se positionner et de se mobiliser par rapport à cette situation, ce qui peut mener à des conflits potentiels.

²⁰³ Cadre d'évaluation des implications socio-politiques des technologies (Lehoux et Blume 2000).

²⁰⁴ L'automatisation réfère à l'augmentation de l'utilisation des technologies de pointe dans la pratique clinique. Par exemple, selon Mordini (2003), la fonction des médecins est remplacée par les biopuces ce qui altère la signification de la relation patient-médecin car l'aspect technique et non humain domine la relation.

²⁰⁵ Contrairement à cette perception, d'autres informateurs clés voient en la PGt, une façon de rapprocher les liens de plus en plus distants entre patients et médecins par la considération des caractéristiques propres aux individus telle qu'à l'époque de la médecine d'Hippocrate (p.141).

ligne puisque cela signifie moins de temps pour se consacrer à leur « vraie clientèle » (maladies « standards » – non génétiques) (p.139). De plus, si des standards de pratique et des monographies ou étiquettes de médicaments intègrent la PGt, les médecins seront obligés, au nom de la responsabilité civile et morale, de considérer la PGt avant l'écriture de l'ordonnance et de ne plus prescrire hors indication, ce qui limiterait leur autonomie de prescription. L'influence de la PGt sur les rapports entre les divers acteurs suscite aussi diverses tensions, par exemple, entre l'État et les deux groupes d'industries impliqués. Ainsi, l'industrie diagnostique dénonce l'injustice du peu d'aide gouvernementale reçue, alors que selon eux les pharmaceutiques récoltent toutes les attentions des gouvernements quant aux initiatives de PGt (p. ex. lignes directrices VGDS²⁰⁶ et motivations associées). L'industrie diagnostique est en effet considérée comme l'enfant pauvre de l'industrie médicale étant, selon Kling (2007), « *overlooked and under-appreciated* ». Quant aux pharmaceutiques, certains s'insurgent de l'intrusion de l'État dans leur banque de données de génomique par le biais des lignes directrices VGDS. Enfin, en raison de la PGt, des tensions existent entre le milieu hospitalier et le privé : le fait que le privé ait la capacité d'assurer une vaste demande de services ajoute une certaine pression sur le milieu hospitalier qui fonctionne avec peu de ressources. Cette problématique fait craindre aux acteurs du milieu hospitalier que le privé ait le monopole des services de PGt sans être en mesure d'assurer le suivi des patients. Mais également que le public doive compenser et encaisser les coûts pour les lacunes du privé s'il y a préjudice causé par l'absence de suivi ou par un suivi inadéquat (p. 132).

Ces nombreuses relations de pouvoir et tensions se doivent d'être considérées dans la gouvernance de la génomique, un domaine où plusieurs groupes d'acteurs interagissent. Selon Svendsen (2006), la considération et la résolution des tensions et des conflits par-delà des négociations permet au pouvoir politique d'être perçu, non comme le détenteur du pouvoir, mais comme un des acteurs dans la relation.

²⁰⁶ VGDS : *Voluntary Genomic Data Submissions* (FDA 2005, Santé Canada 2007).

□ **Une gouvernance qui considère les valeurs sous-jacentes au contenu des prises de décision**

Les valeurs²⁰⁷ influencent l'identité des acteurs, les représentations et l'acceptabilité d'une technologie pour les acteurs (Lehoux 2000). Mais cette relation est à double sens car la technologie influence également les valeurs des acteurs. L'identification de ces valeurs devient alors essentielle lorsqu'il s'agit d'une prise de décision quant à la translation d'une technologie. L'identification des valeurs permet d'établir une hiérarchie décisionnelle et un arbitrage des priorités dans un contexte précis. Sans quoi, la tâche principale des décideurs devient le balancement entre les demandes et les attentes de chacun des acteurs (Webster 2004). Ce balancement empêche toute action et favorise une stagnation telle qu'elle existe actuellement en regard de la réglementation et des questionnements éthiques de la PGt.

L'identification des valeurs associées au contenu des décisions prises peut se faire par le biais d'un exercice de jugement critique en évaluant les valeurs qui d'une part orientent et justifient les décisions communes, et qui, d'autre part, servent de guide aux décisions plus difficiles, ceci en considérant l'opinion des divers acteurs (Massé 2004). Comme il s'agit d'intégrer une technologie dans un système de santé aux ressources limitées, il faut aussi balancer les valeurs collectives et individuelles suivantes : la notion de besoin, la justice distributive et l'équité, le Bien commun, le seuil d'investissement au niveau des tests génétiques et de PGt versus la viabilité du système de santé, la pression de l'État ou des patients envers le corps médical pour utiliser des services de plus en plus pointus, la pression du corps médical, des patients et de l'industrie sur l'État pour intégrer des technologies ou des médicaments toujours plus onéreux, la conciliation des rôles des professionnels, la conciliation des rôles public et privé, etc. Il existe donc de nombreux arbitrages à effectuer entre les diverses priorités, valeurs et les enjeux associés.

S'ajoute une complexité supplémentaire, car les valeurs, bien qu'elles doivent être considérées, ne doivent pas supplanter les faits dans une décision : les décisions doivent également faire l'objet d'un équilibre entre « faits et valeurs ». La

²⁰⁷ Les valeurs sont considérées ici comme les principes ou les guides (moralement positifs et souhaitables) qui constitueront le socle sur lequel les décisions telles que l'élaboration des règles et des politiques quant à la translation d'une technologie vont s'appuyer et se justifier (Hottois 2001).

reconnaissance de la culture professionnelle, notamment entre chercheurs-cliniciens et décideurs devient à ce niveau très importante, particulièrement car la culture oppose faits et valeurs (Saner 2007). Seul un dialogue continu et une communication ouverte entre les acteurs permettent de doser « faits et valeurs » mais également « intérêts et enjeux » et ainsi mener à une compréhension réciproque entre les divers acteurs. De cette façon, les décisions seront prises en fonction des besoins réels du milieu plutôt qu'influencées par l'excitation médiatique, les demandes et les attentes du public et des autres acteurs.

De plus, Daniels (2003) suggèrent le principe d'« *Accountability for reasonableness* » afin d'aider à prendre des décisions difficiles impliquant des conflits ou des valeurs, notamment en allocation des ressources. L'objectif est d'en arriver à des décisions raisonnables. Une décision est considérée comme raisonnable lorsque trois conditions sont satisfaites : 1) le raisonnement derrière les décisions est accessible au public (transparence); 2) des participants impartiaux sont en accord avec la justification de la décision en contexte de rareté des ressources (système de santé publique); 3) des mécanismes justes et équitables sont mis en œuvre pour réviser les politiques et y remédier par l'application d'exceptions (flexibilité) (Daniels 2003). La transparence, la justification et la flexibilité deviennent fondamentales au sein de dialogues et dans la prise de décision lorsque plusieurs acteurs ayant des intérêts divergents sont impliqués. Particulièrement la transparence qui constitue le moteur de la responsabilité sociale, économique et environnementale de ces acteurs, de la décision prise, mais également de son imputabilité. Elle serait notamment la clé de négociations des nouvelles structures de réglementation (Gottweiss 2005). La justification du caractère raisonnable d'une prise de décision et la transparence favoriseraient aussi la confiance entre les acteurs (Coleman 2001, Mayer 2003, OECD 2001). Cook-Deegan (2009) souligne que la confiance est le gage d'une prise de décision rapide. Arrow (1974) prône depuis longtemps l'importance de la confiance dans la prise de décision car elle favoriserait la compréhension des « autres logiques ».

□ **Une gouvernance qui considère les multiples logiques et représentations des acteurs**

La considération des « autres logiques » et des représentations des acteurs est essentielle au développement d'une réglementation adéquate. Ces logiques et ces représentations sont à la base des intérêts et des normativités (Ducharme 2003)²⁰⁸ qui influencent les conflits, les relations de pouvoir (Tansey 2003) et l'acceptabilité d'une technologie pour les acteurs (Lehoux 2000). Chacun des acteurs impliqués dans une prise de décision amène avec lui ses représentations d'une technologie et de l'impact de cette technologie dans la société (Ducharme 2003). À supposer qu'une seule des perceptions, des normativités ou des relations de pouvoir soit considérée dans une prise de décision, celle-ci ne reflètera aucunement un discours pondéré ni la réalité du contexte d'une technologie. En fait, cette situation serait peu différente de la diffusion simplifiée et trop optimiste ou pessimiste des médias. Ce qu'Hedgecoe (2006a) définit comme la construction sociale d'une image inexacte de la PGt (« *Science Alien* ») sans qu'il y ait consultation des experts du milieu (« *distance lends enchantment* », Collins, 1987). Par exemple, au niveau de la PGt certains des discours des sources documentaires, ne diffusent que les avantages et perçoivent la PGt comme « une médecine qui va comme un gant » ou « sur mesure », une médecine fascinante, une révolution ou une nouvelle ère de la médecine (représentations optimistes, p.105), alors que d'autres se la représentent telle une fantaisie, un « *génomythe* » ou une technologie inquiétante et sont très sceptiques quant à son arrivée (représentations pessimistes, p.110). D'autres encore, demeurent confus, et évoluent entre ces deux représentations au gré des nouvelles véhiculées sur la PGt mais aussi sur la génétique (Caultard 2004). Enfin, les experts du milieu ont une vision plus pondérée de ce que représente la PGt dans la médecine moderne (représentations pondérées, p.113). Toutefois, dans la pratique clinique, certains médecins généralistes voient la PGt comme un outil pour médecins incompetents (mauvais prescripteurs, p.139) ou qui déshumanisera la médecine (p.141). De même, la vision quant à la « personnalisation » varie également selon les acteurs. Dans les discours des sources documentaires, la personnalisation est le gage de la médecine du futur et un changement de

²⁰⁸ Tel que mentionné auparavant, « les représentations consistent en une fondation normative de futures réglementations de par leur fonction à se projeter dans le futur et d'orienter les pratiques sociales à venir » (Ducharme 2003).

paradigme médical. Alors que pour les informateurs clés, la personnalisation est une illusion, car il ne s'agit pas de « prescription sur mesure » mais de « prescription plus ciblée » par l'ajout d'un facteur génétique aux autres facteurs d'influence de la réponse aux médicaments (p.116). L'industrie a aussi ses perceptions de la PGt, certaines pharmaceutiques estiment que la PGt ne signifie qu'une perte de revenus, alors que pour d'autres elle correspond à une valeur ajoutée qui leur permettra d'amener sur le marché des produits compétiteurs afin de se sortir de l'impasse actuelle²⁰⁹ (p. 131).

Chacun des acteurs amène également avec lui ses représentations ou perceptions du système de santé, de la réglementation et des responsabilités de l'État. Par exemple, les informateurs clés interviewés perçoivent comme causes aux problèmes de translation et au dysfonctionnement de la délivrance des tests génétiques et de PGt dans le système de santé, l'inaction et le manque de vision des décideurs (prévention). En majorité, ils estiment que le gouvernement ne remplit pas ses responsabilités quant à la translation, la réglementation, l'évaluation, la mise sur pied de programmes d'essais cliniques à large échelle pour la création de données probantes et d'éducation de la génétique (Tableau XX, p. 134). Une approche progressive d'harmonisation de l'évaluation des tests telle que les lignes directrices des IVDMIAs²¹⁰ (*In Vitro Diagnostic Multivariate Index Assays*) publiées par la FDA (2007), pourrait être considérée par les agences de réglementation canadienne afin d'assurer la sécurité de la population au niveau des *tests maisons*. De plus, dans plusieurs cas les informateurs clés voient les partenariats public-privé comme une solution à l'inaction des décideurs (p. 133). Cette avenue est de plus en plus favorisée dans les systèmes d'innovation, notamment car elle départage les risques et les responsabilités et favorise ainsi une action plus rapide (OCDE 2003).

²⁰⁹ Impasse du pharmaceutique : 1) diminution du nombre de nouvelles molécules (NCE) (des « *me-too drugs* »* sont en majorité commercialisés) et d'applications commerciales de nouveaux médicaments (NDA); 2) difficulté à développer de gros vendeurs (« *blockbusters* »); 3) coût croissant des essais cliniques; 4) augmentation du taux d'échec en phases II et III (reliée surtout à la toxicité de nouvelles molécules); 5) arrivée à échéance de plusieurs brevets (FDA 2004, Murphy 2000, PWC 2005).

*« *Me-too drugs* » : un médicament qui a pratiquement la même structure qu'un autre médicament déjà commercialisé mais avec de minimes différences. Le terme a souvent une connotation négative. Malgré tout, les « *me-too drugs* » favoriseraient une diminution des prix et une certaine compétition.

²¹⁰ Les IVDMIAs (FDA 2007) sont des tests qui mesurent soit : les valeurs de plusieurs variables d'un individu (p. ex., a « *classification*, » « *score*, » « *index*, » etc.), un génotype (corrélé à un phénotype), la détermination d'un nombre de copies de chromosomes (gain ou perte), des mesures standards biologiques ou des CDS (« *Clinical Decision Support* »). Voir : <http://www.fda.gov/cdrh/oivd/guidance/1610.pdf>; consulté le 4 février 2008.

Finalement, chacun des acteurs impliqués amène avec lui sa perception de son identité professionnelle et des autres professions qui l'entourent, mais également de ses autres rôles sociaux de parents, de patients ou de consommateurs. Par exemple, les résultats ont mis en relief la perception des informateurs clés envers l'ego exagéré, les croyances ancrées et la peur de l'erreur des médecins généralistes (p. 139). De plus, la perception des médecins généralistes envers leur rôle (de médecin et non de conseiller génétique, p.136) et la façon dont ils se voient par rapport aux spécialistes (*syndrome de l'imposteur*, p.136), ont été soulignées. Les décideurs ont aussi exposé leur perception du rôle « réflexif et peu actif » des éthiciens et des juristes qui « tournent en rond » ainsi que de la rigidité des médecins lorsqu'il s'agit de changer leur pratique (p.139). Enfin, les chercheurs se plaignent du manque d'écoute et de l'incompréhension des décideurs (p.144). (voir Tableau XXI, p. 147)

La différence des cultures professionnelles y serait pour beaucoup. Ces cultures s'expriment par des systèmes de valeurs divergents, un langage, des objectifs fondamentaux et des normes de travail distinctes ainsi que des façons différentes de cerner des enjeux. À titre d'exemple, les chercheurs vivent dans l'incertitude, recherchent la vérité et veulent comprendre le monde et le décrire, les décideurs doivent balayer l'incertitude et répondre par « oui ou non » aux questions en plus de gérer et prescrire des actions (Saner 2007). Dépendamment de la solidité d'ancrage de cette culture chez les individus impliqués dans un dialogue, la perception des autres, la compréhension et l'arrogance envers les messages transmis varieront en intensité. Selon Saner (2007), l'incompréhension entre les professions se forgerait dès la formation universitaire alors que les deux milieux, ici scientifiques et décideurs, sont en concurrence de par les concepts et les fondements sous-jacents à leur formation. Ainsi, le dialogue entre diverses professions devrait être favorisé dès la formation universitaire, au moment où se forment les cultures professionnelles, afin d'encourager une compréhension proactive entre les professions. D'autant que les cultures professionnelles et les valeurs associées à cette culture forment l'identité professionnelle mais également individuelle qui sont à la base des perceptions et des tensions entre les diverses professions (Svendsen 2006).

Une nouvelle gouvernance coopérative « *Top-down* » et « *Bottom-up* », fondée sur des partenariats entre les acteurs sociaux et l'État, épaulerait le développement de

réglementations efficaces. Ce partenariat doit se baser sur un dialogue actif et efficace qui tient compte des diverses relations de pouvoir, d'un équilibre entre « faits-valeurs » et « intérêts-enjeux » ainsi que de la multiplicité des logiques et des représentations des acteurs impliqués. Toutefois, pour qu'il y ait prise de décision en présence d'une multiplicité de relations de pouvoir, de logiques, de représentations, de valeurs, d'intérêts, de priorités et d'enjeux, un dialogue ne suffit pas. Il doit y avoir délibération²¹¹. La délibération répond à la complexité des décisions à prendre, encourage le consensus en favorisant l'articulation entre intérêts divergents et intervient dans toutes les phases du processus décisionnel (Tansey 2003). Enfin, un élément primordial doit s'ajouter : les acteurs qui prennent part au dialogue et à la délibération doivent être suffisamment et adéquatement informés (Coleman 2001). Sans cela, les décisions en silo, les conflits entre professionnels, les perceptions « optimistes / pessimistes » et l'absence de réglementation et de mécanismes de translation décrits par les informateurs clés, persisteront. De plus, les dysfonctionnements organisationnels menant à la performance inefficace exposée par ces informateurs clés ne pourront être résolus. En somme, il s'agit d'arriver à une prise de décision qui se veut raisonnable, transparente et flexible (*Accountability for reasonableness*) par le biais d'une hiérarchisation décisionnelle, un arbitrage et une délibération.

4.1.1.2 Valorisation du transfert de connaissances

« The successful translation of the advances of biomedical research in everyday clinical practice depends largely upon our ability to train researchers and health professionals in molecular medicine, and to inform and educate the public. » (Konstantinopoulos 2009, p.61)

Afin d'évoluer vers une nouvelle gouvernance coopérative « *Top-down* » et « *Bottom-up* » par le biais d'un dialogue actif et efficace entre des acteurs informés, un énorme travail reste à faire. Tel que mentionné, une des plus importantes barrières de translation de la PGt, soulevée par les informateurs clés interviewés et dans la littérature internationale, est le manque de connaissances en génétique, des médecins et des autres acteurs impliqués. Les acteurs sont peu ou mal informés

²¹¹ Le dialogue réfère à une communication entre deux ou plusieurs acteurs et vise à produire un accord entre ceux-ci ou simplement à transmettre un message. La délibération réfère plutôt à une confrontation des points de vue, en pesant « le pour et le contre » et en envisageant l'avenir, ceci afin de conduire à une prise de décision.

quant au contexte, aux réelles possibilités et aux limites des applications génétiques médicales, dont la PGt. Cette méconnaissance fait en sorte que ces acteurs sont incapables, pour la majorité, de participer à une prise de décision éclairée sur les technologies génomiques-génétiques. Sans la mise en place d'une stratégie de transfert de connaissances (KT)²¹² efficace, le manque de connaissances risque de demeurer.

« Le transfert des connaissances correspond à l'échange, la synthèse et l'utilisation des connaissances et mène à l'accélération du cycle « recherche-pratique » (« du savoir à l'application ») afin de concrétiser les avantages de la recherche (meilleure qualité de vie, produits et services) » (IRSC 2006).²¹³

Au Canada, certaines institutions et organisations²¹⁴ ont des axes de KT, mais pour le moment, les retombées de ces axes sont inconnues. Le Royaume-Uni a beaucoup investi au niveau du KT (20 millions de livres, 2006-2008); par exemple, en développant vingt-deux centres de KT²¹⁵ afin d'aider les institutions et l'industrie à interagir. Des initiatives ciblées comme au Royaume-Uni doivent être développées au Québec et multipliées au Canada afin de répondre aux problématiques et aux besoins des contextes spécifiques québécois et canadiens quant à la gouvernance, le transfert des connaissances, l'éducation des acteurs, l'utilisation et la translation des technologies génomiques-génétiques.

Les lacunes actuelles quant au transfert de connaissances se situent notamment au niveau du choix des courroies de transmission d'informations ou des canaux de communication. Tel qu'il a été expliqué auparavant, la majorité des « publics » s'informent sur les sciences par le biais des médias (Caulfield 2005, Caultard 2004, ERSC 2003, Geller 2002, Mini 2005). Les informations transmises dans les médias sur la PGt ne constituent pas une source pondérée ni bidirectionnelle d'information (Caulfield 2004, 2005, ERSC 2003, Geller 2002, Maesele 2007). Au niveau de la PGt, les médias ne diffusent que peu ou pas les réelles possibilités (outil de gestion thérapeutique et de prévention, p.116), les limites des applications de la PGt (« la PGt n'agit pas telle une panacée », p.116) et du contexte de translation. Et ce,

²¹² Le transfert des connaissances est communément appelé KT, pour l'anglais; *Knowledge transfert*.

²¹³ Pour plus d'information sur les programmes de transfert de connaissances aux IRSC, voir : <http://www.cihr-irsc.gc.ca/f/26574.html>; consulté le 4 février 2009.

²¹⁴ Par exemple : La Fondation canadienne de la recherche sur les services de santé (FCRSS), les instituts de recherche en santé du Canada (IRSC), la Cochrane collaboration, la Coalition canadienne pour la recherche en santé mondiale (CCGHR) (Schryer-Roy 2005).

d'autant que l'information transmise est préalablement interprétée par les journalistes (« filtre des médias ») et par « les publics » selon leurs propres valeurs, intérêts et expertises (Bates 2005a, Bubela 2004, Caulfield 2005, ERSC 2003, Geller 2002, Laing 2004, Peterson 2001). Cette situation a été considérée dans les résultats comme une barrière au développement de législations efficaces et adéquates (p. 121); notamment car cette source véhicule une image simpliste trop pessimiste (« génomythe ») ou optimiste (« génohype »), parfois inexacte d'une technologie. Ces images favorisent la création de craintes parfois non fondées (discrimination, abandon des génotypes orphelins) ou d'attentes irréalisables (« personnalisation de la médecine »). Il a également été observé que les discours des journaux professionnels proposent, tout comme les médias, une lecture optimiste très superficielle de la PGt, proche d'un discours profane. Le fait que les médecins et les pharmaciens ne véhiculent pas un discours plus pondéré et plus près des réels enjeux de la PGt questionne le rôle de ces journaux en regard de la diffusion d'information sur les nouvelles technologies.

Les informateurs clés se sont également plaints d'une courroie de transmission unidirectionnelle, c'est-à-dire d'eux vers les gouvernements, sans qu'il y ait vraiment d'écoute de ceux-ci ni de retour de dialogue²¹⁶. Un autre exemple de ceci est le fait que la majorité des documents constituant le corpus des documents institutionnels consiste en des mémoires d'experts soumis aux gouvernements (p.114). Les experts ayant signé ces mémoires sont souvent les mêmes que ceux cités dans la presse populaire. Toutefois, il est intéressant de voir que sans le filtre des médias (p. ex. documents gouvernementaux et paragouvernementaux), le discours de ces mêmes experts est plus pondéré. Une autre barrière à la résolution de problèmes et à la promotion de la translation des innovations vers la clinique est le manque de communication entre les professionnels de la santé, les chercheurs en politiques de santé et en éthique et les scientifiques (Lehoux 2008). Ces multiples observations demandent, tel qu'il sera expliqué dans les lignes qui suivent, que les stratégies de transfert de connaissances²¹⁷ quant aux nouvelles technologies génétiques-génomiques prennent en considération la multiplicité « des publics », leurs

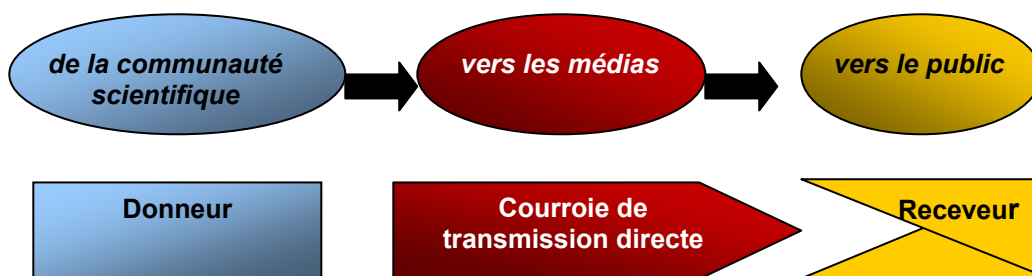
²¹⁶ Les chercheurs se voient comme des vendeurs de « porte-à-porte », p.144.

²¹⁷ Il existe plusieurs modèles de KT dans la littérature (les modèles les plus connus sont ceux de Stelter (1976), de Lomas (1993), de Graham (2006) ou de Sudsawad (2007) (Schryer-Roy 2005, Sudsawad 2007). Cette discussion n'a pas pour objectif de les évaluer, mais de proposer certains aspects à considérer ou à intégrer dans les modèles qui seront choisis.

représentations et leurs intérêts, le lien large entre « science - société - politique » ainsi que la diversité des contextes.

□ **Un modèle de KT qui considère les « publics », leurs représentations et leurs intérêts**

Il a déjà été mentionné qu'il y a autant de représentations que d'acteurs (Ducharme 2003). Ainsi, il faut considérer dans la transmission de connaissances que chacun des acteurs a sa propre perception des informations véhiculées (représentations optimistes / pessimistes) et des autres acteurs (rôles des professionnels de la santé). Ceci a été discuté dans la section précédente sur la gouvernance avec plusieurs exemples. D'autres exemples existent au niveau du transfert de connaissances. En effet, le public a une certaine perception des communicateurs et ceux-ci sont influencés dans leur communication par leurs perceptions du public (Koski 2005). Par exemple, dans les années 70-80, le public²¹⁸ était perçu comme un groupe de néophytes et l'approche de transfert de connaissances consistait à corriger leur ignorance ou « déficit ». Cette conception est connue dans la littérature en termes du « modèle de déficit »²¹⁹ et a mené au courant de recherche sur la compréhension de la science par le public (communément appelé *Public Understanding of Science* (PUS)²²⁰) (The Royal Society 1985). Dans le modèle de déficit, le flux de connaissances est asymétrique (d'un donneur à un receveur) (Bucchi 1998²²¹, Kerr 1998).



²¹⁸ La notion « des publics » n'était pas encore considérée.

²¹⁹ Modèle de déficit : le déficit de connaissances de la science dans la culture de masse (Kerr 1998).

²²⁰ PUS ou aussi appelé *Public Awareness of Science* (PAWS) est relié aux attitudes, aux comportements, aux opinions et aux relations entre le public (« les profanes »), le savoir (« les experts ») et l'organisation scientifique. Il s'agit de voir comment il est possible d'augmenter la conscientisation et les connaissances sur les sciences et la technologie et de voir comment le public perçoit la science. Le courant du PUS vient du Royaume-Uni, plus précisément d'un rapport (*Bodmer report*) publié par *The Royal Society* (1985).

²²¹ Massimiano Bucchi, un des auteurs connus du domaine, a catégorisé ce modèle asymétrique de « modèle canonique » dans son livre *Science and the media* (Routledge, London, UK.1998. 195p).

Ce flux asymétrique corrèle à la schématisation du flux d'information présentée dans les résultats quant à la PGt (Figure 13, p.122). Selon l'ESRC (2000) et Maesele (2007), les problèmes de ce modèle asymétrique se situent dans le fait qu'il est pris pour acquis que le public ne peut participer à un échange avec la communauté scientifique et qu'il n'a pas d'expertise propre. Cette conception du public a favorisé un clivage entre « experts et profanes » (Coleman 2001, Kerr 1998). En fait, le public est considéré comme un groupe homogène, alors qu'en réalité, il s'agit d'un groupe hétérogène d'experts de différents domaines (« les publics ») (Caulfield 2005, Coleman 2001, Einsiedel 2006, ESRC 2000²²²). Ce modèle utilise également une seule courroie de transmission (les médias) pour transmettre les informations. Celle-ci étant directe, il y a donc abstraction de dialogue entre « donneur et receveur » (Maesele 2007). Tout comme dans la gouvernance « *Top-down* »²²³ appliquée au 20^e siècle, le public n'étant qu'un receveur de règles à suivre. Enfin, dans ce modèle de déficit, les donneurs (la communauté scientifique) et les receveurs (le public) captent et comprennent intégralement les informations reçues sans les interpréter, ce qui écarte l'existence et l'importance des représentations sociales (Bates 2005a, ESRC 2000, Maesele 2007). Pourtant, les représentations optimistes et pessimistes qui se retrouvent surtout dans les médias et les journaux professionnels analysés, démontrent que les images véhiculées en regard de la PGt sont très fortes de sens (p.ex. génohype, médecine à la carte ou sur mesure, terre promise, génomythe, fausse promesse, dangereuse illusion, etc. : Tableau XV, p.109 et Tableau XVI, p.113). Cela a été mentionné à plusieurs reprises, ces représentations sont à la base même des normativités, des intérêts et de l'acceptabilité d'une technologie pour les acteurs (Bates 2005a, Ducharme 2003).

Le « modèle de déficit » a pourtant été très prisé par le milieu politique²²⁴. La raison étant qu'un public moins « ignorant » devient favorable à la science et appuie les investissements massifs en recherche (R-D). Ces investissements signifient plus d'emplois et une croissance économique²²⁵, et de ce fait, assurent au gouvernement en place le maintien de sa popularité (Maesele 2007). Maintes fois critiqué (Bucchi 1998, ESRC 2000, 2003, HoL 2000, Kerr 1998, Maesele 2007) vu son

²²² À ce sujet, l'auteur Ian Hargreaves, mentionne en page 2 du rapport *Who's misunderstanding whom?* (2000) : « *There is no single "public", any more than there is a single "media" with which to negotiate* ».

²²³ L'État suprême prescrit ou proscrit des règles ou comportements vers la société (OCDE 2003).

²²⁴ Considéré comme un outil rhétorique que certains appellent « *politics of talks* » (Maesele 2007).

²²⁵ La science étant un domaine économique en soi (Nightingale 2004).

déterminisme (c.-à-d. communication scientifique = appui du public = croissance économique) et considéré comme obsolète, ce modèle demeure toutefois encore très présent. La communauté scientifique et les décideurs semblent s'accrocher à ce modèle lorsqu'il s'agit du financement de la recherche. Certains auteurs (Caulfield 2005, Hedgecoe 2003, 2006a, Nightindale 2004) ont souligné le fait que les décideurs seraient influencés dans leur appui à une technologie par l'optimisme et le battage médiatique envers cette technologie. Les informateurs clés ont également mentionné que les chercheurs eux-mêmes créent l'optimisme génétique médiatique afin de maintenir des investissements dans leur domaine de recherche. Ce que des auteurs tels que Bubela (2006), Caulfield (2005) et Nightindale (2004) ont aussi appuyé, définissant cet emballement communicatif d'optimisme entre les chercheurs, les médias et les décideurs de « *Cycle of hype* ». Kirtinger (2003) soulève que même lorsque des enjeux sociaux, éthiques ou légaux sont reportés dans les médias, ceux-ci soutiennent un agenda particulier. Selon son étude²²⁶, les enjeux de la génétique les plus souvent traités dans les médias (commercialisation, discrimination, contrôle de l'information génétique) sont ceux pouvant être réglés par des réglementations et des cadres politiques. Il s'agit de répondre aux besoins des chercheurs et des décideurs plutôt que de soulever des défis ou des enjeux plus fondamentaux.

Bien que trop déterministe ou obsolète pour certains (ESRC 2000, Kerr 2008, Maesele 2007), la rationalité du modèle de déficit quant aux financements de la recherche est peu surprenante. Il est reconnu que les impératifs de transfert de connaissances ont des motifs mixtes; la dissémination du savoir, la promotion de la recherche ainsi que la levée de financement et de capitaux de risques²²⁷ (Einsiedel 2006). Les impératifs technologiques de la fin du 20^e siècle (avec le PGH en 1990) auraient d'ailleurs redonné aux chercheurs en génétique une certaine volonté de communiquer leur recherche à la population. Alors qu'il était commun aux 18^e et 19^e siècles de présenter des communications scientifiques devant la population, les

²²⁶ L'étude de Kirtinger (2003) comporte un amalgame de six corpus d'analyse des archives suivantes : 1) couverture de la presse nationale du Royaume-Uni sur la recherche génétique humaine (RGH) pour l'année 2000 (n=984); 2) bulletins de nouvelles télévisées du soir sur la RGH pour l'année 2000 (n=44); 3) autres émissions de TV tels que des documentaires ou de la fiction sur la RGH pour l'année 2000 (n=17); 4) autres types de média tels que les sorties de cinéma, radio et magazines pour l'année 2000 (n=23); 5) entretiens avec des scientifiques, des officiers et des journalistes de la presse impliqués dans une nouvelle majeure de l'année 2000, p.ex l'annonce de la complétion du PGH (n=9); et 6) une rétrospective de six journaux pour les années 1997-1999 afin de donner une perspective historique et de temps (n=622). L'objectif de l'étude consistait en l'exploration de la façon dont les enjeux ELSI (éthiques, légaux, sociaux) de la RGH sont représentés dans les médias.

²²⁷ Dans le rapport *Science and Society* (rapport Jenkin, HoL, 2000), l'impératif financier du PUS (c.-à-d. aller chercher l'appui de financement pour la science par la communication des bénéfices de la science) est appelé le « modèle économique ».

chercheurs ont délaissé cette pratique suite au phénomène de professionnalisation et de spécialisation du jargon scientifique. Le regain d'intérêt des chercheurs en génétique pour la communication de la science à la fin du 20^e siècle serait relié à leurs inquiétudes de se voir couper leur financement par les gouvernements. Ceci en raison des pressions de la population qui craint les dérapages et les préjudices causés par la recherche génétique (Koski 2005).

Une stratégie de transfert de connaissances sur la PGt ne doit pas répondre au seul impératif économique des gouvernements et des chercheurs. Elle doit aussi informer de façon transparente et pondérée sur les possibilités, les limites d'applications, les risques et le contexte de développement et de translation de la PGt, et ce, également dans les médias. En ce sens, la reconnaissance des impératifs des diverses courroies de transmission, ou canaux de communication, est indispensable afin de balancer les messages véhiculés aux publics, dont les professionnels. Il faut également reconnaître que « ces publics » répondront différemment à une information donnée selon leurs valeurs et leurs expertises ainsi que selon les représentations qu'ils se font de l'information reçue (Armstrong 2006, Bates 2005a, Einseidel 2006).

□ **Un modèle de KT qui considère le lien large entre « science - société - politique »**

Le savoir profane a été de plus en plus reconnu au milieu des années 80-90, c'est-à-dire la reconnaissance que le public n'est pas formé que de récepteurs passifs et que les individus (« les publics ») ont une expertise qui leur est propre et qu'ils sont conscients des risques et des défis éthiques des technologies (Koski 2005). Cette reconnaissance du savoir profane a favorisé l'incorporation des publics dans la prise de décision sur la science et la technologie par le biais d'une gouvernance plus « *Bottom-up* »²²⁸ (CST 2006, Gottweiss 2005, OCDE 2003). Les consultations publiques sont devenues de plus en plus populaires, autant dans la littérature scientifique que dans le discours des élus, notamment en termes de solution quant

²²⁸ Une gouvernance de la démocratie qui favorise une prise de décision basée sur des échanges entre la société et l'État (CST 2006, OCDE 2003).

aux prises de décisions sur des sujets controversés²²⁹ (Coleman 2001, OECD 2001). Ainsi, un langage plus intégrateur du collectif serait devenu un outil de gouvernance très important au niveau des pratiques médicales et scientifiques en accordant de nouveaux pouvoirs : d'un côté, aux groupes de patients (ou autres) qui appuient la génomique et les biotechnologies, d'un autre côté, aux groupes religieux (ou autres) qui n'appuient pas la génomique et les biotechnologies (Gottweis 2005). Au niveau du transfert de connaissances, cette tangente vers l'introduction des publics dans les prises de décision a mené au développement du courant de « socialisation de la science »²³⁰ ou « d'engagement du public dans la science » (communément appelé *Public Engagement in Science* (PES)²³¹) (European commission 2009, HoL 2000, Koski 2005, Postnote 2006). Lors de l'ouverture d'une conférence européenne sur la communication de la science (*Communicating European Research*, CER), Potocnik, alors commissaire à la science et à la recherche à la Commission européenne, soulignait l'importance d'engager le public dans la science :

« Communicating and engaging with the public about research is a responsibility. Researchers have an obligation to inform about what they are doing, but also to listen, to understand the social context within which they operate – what people worry about, what they want or need from science. » (Potocnik 2005)

Certains auteurs (ESRC 2000, 2003, Gregory 2008, Maesele 2007)²³² considèrent le courant de PES comme trop réductionniste : il aurait tendance à réduire la discussion aux débats sur le risque, la moralité, les incertitudes et les controverses qui attirent l'attention publique sur ces débats, au lieu de questionner plus largement les visions sociales et les valeurs qui conditionnent la science et les technologies.

²²⁹ Des consultations publiques sur : les diagnostics génétiques préimplantatoires, les risques du clonage et des OGM, les cellules souches, la régulation des tests génétiques, les enjeux de la génomique ou les biotechnologies plus largement, etc. (OECD 2001).

²³⁰ La socialisation de la science favorise un dialogue entre scientifiques et profanes sous toutes sortes de formes (des forums, le multimédia, l'art, la culture, etc.). Le but est d'impliquer les sciences dans la vie quotidienne des gens pour qu'ils s'expriment et s'engagent dans ce qu'est la science et l'usage des technologies (HoL 2000).

²³¹ Aussi appelé *Public engagement with Science and Technology* (PEST). Le courant PES ou PEST est devenu populaire suite à la publication, en 2000, d'un rapport « *Science and Society* » (*Lord's Jenkin Report*) du parlement du Royaume-Uni. Ce courant soutient que le public n'a pas à comprendre la science car ceci est le rôle des scientifiques mais qu'il devrait engager un dialogue (bidirectionnel) avec la communauté scientifique pour influencer le financement public, les bénéfices économiques et les enjeux éthiques de la science et des technologies (HoL 2000). Il existe plusieurs modèles de PES, ceux-ci sont décrits dans le rapport de l'OECD *Citizen as partners* (2001) ou dans Coleman (2001).

²³² Coleman (2001) soulève d'autres objections au courant PES, telles que la difficulté à gérer les espoirs de pouvoir réellement changer les choses, le cynisme grandissant du public envers la politique ainsi que la possibilité d'utiliser le public pour approuver ou réfuter une politique particulière en influençant la relation avec le public.

Ces mêmes critiques ont été associées à la gouvernance des risques et de l'incertitude décrite par Gottweiss (2005).

Actuellement, la tendance est d'intégrer les deux courants (modèle de déficit-PUS et PES) de transfert de connaissances : éduquer et considérer le savoir profane (ESRC 2000, Maesele 2007). Dans l'intégration de ces courants devrait exister la notion d'échanges entre experts et profanes. L'IRSC (2006) définit d'ailleurs le transfert de connaissances en termes « d'échange de connaissances ». Par contre, il n'existe pas encore de consensus sur sa définition et diverses terminologies sont utilisées : transfert, diffusion, application ou échange des connaissances (Graham 2007, Kerner 2006). Notamment, car le terme « transfert » est parfois vu comme un caractère unidirectionnel. Certains préfèrent « application » alors que d'autres y voient une interaction ou une circulation des informations (Dusyk 2007a, Graham 2006, 2007). L'absence de consensus sur la définition du « transfert de connaissances » à l'intérieur même des organismes pancanadiens, brouille la compréhension des objectifs des axes ou des programmes de transfert de connaissances développés²³³. Conséquemment, il est difficile de mesurer les retombées de ces programmes. Enfin, selon Maesele (2007), les modèles ou courants proposés actuellement demeurent malgré tout trop statiques (déterministes et réductionnistes) et ne réussissent pas à transférer les enjeux techno-scientifiques dans la sphère publique et médiatique. Quaranta (2007), propose d'adopter un modèle d'intersubjectivité où le transfert de connaissances n'aurait pas seulement comme mission de transmettre du savoir ou de communiquer la science, mais de développer une « culture scientifique » où chaque individu pourrait se reconnaître. L'auteur (Quaranta 2007) souligne :

« Science communication should keep at its heart the goal of promoting among the citizen, a universal responsibility towards knowledge and scientific - technological research as general and inalienable purposes of any human community. » (Quaranta 2007, p.4)

Pour Quaranta (2007), la science doit être considérée comme une entreprise humaine dans laquelle le savoir n'est pas la seule facette et où l'intégration entre la science et le social, la praticabilité de la recherche et de ses retombées, les

²³³ Il existe également une confusion entre le transfert des connaissances et la translation des technologies ou des connaissances (Kerner 2006).

composantes et les phases de la recherche (« du laboratoire à la clinique »), les mécanismes de financement ainsi que l'accès des jeunes aux carrières scientifiques (transmission d'une passion) font partie intégrante du message à transmettre. Avec de telles considérations, le clivage entre « experts » et « profanes » est remplacé par un dialogue entre « parties prenantes » intéressées aux enjeux, chacune ayant des perspectives différentes sur ces enjeux et des habiletés à les comprendre. Ceci en considérant que tout individu est une partie prenante ainsi qu'un « receveur » autant qu'un « donneur » de connaissances. Le Rapport Jenkin estime que d'ignorer les attitudes du public mène au péril de la science :

« In modern democratic conditions, science, like any other player in the public arena, ignores public attitudes and value at its peril. » (HoL 2000, Jenkin report, p.8).

L'importance de voir les acteurs en termes de « parties prenantes » engage leur responsabilité citoyenne à participer à la société du savoir²³⁴ et favorise le transfert de cette responsabilité en nouvelles attitudes et actions sociales²³⁵. Pour Quaranta (2007), la science ne dépend pas que des scientifiques lorsqu'il s'agit de développer une « culture scientifique » mais de « l'entreprise scientifique » en général et du lien très large entre « science et société »²³⁶. L'objectif devient ainsi l'établissement d'un réseau de science translationnelle, trans-institutionnelle (politique, organisationnel, culturel et social) et transdisciplinaire. Cet objectif demande la gestion de plusieurs courroies de transmission ou canaux de communication, de prendre en compte la nature sociale de la science ainsi que de comprendre la perception de la science qui est proposée. Les rapports de l'ESRC (2000, 2003) et de Lord Jenkin (HoL 2000) vont également en ce sens. Un des informateurs clés avait aussi soulevé

²³⁴ La « société du savoir » représente l'objectif d'avoir une société basée sur le savoir, sur l'évolution des connaissances forgées par la communauté scientifique mais également par l'apport d'une participation citoyenne (société qualifiée de démocratique). Il y a donc intégration des dimensions sociales, culturelles, économiques, politiques et des transformations institutionnelles (perspectives pluralistes et développementales). La connaissance est vue comme l'une des plus importantes ressources d'une société (*input* et *output* des innovations) et de la qualité de vie de ses citoyens (Cerroni 2007).

²³⁵ La responsabilisation des participants quant à un processus décisionnel par la création d'un dialogue, fait aussi partie des recommandations de l'étude d'Abelson (2002) sur la participation du public canadien dans la gouvernance du système de santé canadien (p. v). D'autres recommandations appuient les éléments de cette discussion, par exemple l'importance de la transparence, des liens entre les citoyens et les institutions politiques, de l'engagement des valeurs démocratiques ainsi que de la prise en compte des contextes et des enjeux afin d'améliorer la légitimité de la participation du public aux décisions.

²³⁶ La question du dialogue entre science et société est depuis quelques années à l'ordre du jour de nombreux pays. Au Québec, l'ACFAS (Association francophone pour le savoir) participe par ses activités à ce dialogue. Voir : http://www.acfas.ca/science_societe/a_propos.html; consulté le 4 février 2009.

l'importance du lien « science - société » : « il faut comprendre les technologies dans le contexte plus large de la société, car la pratique médicale n'est que le reflet de ce qui se passe dans la société ... En somme, on a la société et la pratique médicale que l'on veut se donner » (p.141, *Répondant 14*)

Quant au choix d'informations à transmettre « aux publics », les résultats d'une étude de l'ESRC (2003) montrent qu'il faut distinguer les informations que « les publics » ont besoin de connaître, de celles qui s'avèrent non nécessaires pour prendre des décisions informées. L'ESRC (2003) suggère de faire un lien entre « science, société et politique ». Quaranta (2007) ajoute également un lien avec la politique. Il s'agit pour l'auteur de baser les modèles de communication de la science sur la démocratie. La démocratie en santé nécessite des publics bien informés sur les politiques publiques et sur les aspects « utiles » de la science afin qu'ils apportent une contribution valide à un niveau sociétal et politique : ce qui se traduit par l'établissement d'une connexion claire entre la science, les politiques et l'intérêt public. Irwin (2001) et Mayer (2003) appuient également l'importance de se baser sur la démocratie et l'intégration « science et société » dans la communication de la science. Ce que le CST (2006) décrit en termes « d'établir une culture de l'innovation » et Coleman (2001) ainsi : « cultiver une culture politique critique et délibérative » (traduction libre). Le défi est de transmettre, notamment dans les médias, une information scientifique qui se veut un récit intéressant (intérêt public) sans être sensationnaliste et un message qui se veut accessible, pondéré et informatif (utile) sans être simpliste (Bubela 2006, Coleman 2001, ESRC 2000, 2003). Tel qu'un des informateurs clés l'a mentionné, les médias pourraient être un médium d'éducation et d'acceptabilité si un discours pondéré sur les risques et les possibilités de la PGt était véhiculé (p.113).

Enfin, une communication de la science moins sensationnaliste, plus informative et pondérée, qui donne des repères clairs aux lecteurs, favoriserait une meilleure compréhension du message et minimiserait les interprétations extrémistes. Des initiatives devraient aussi être mises de l'avant lorsqu'il s'agit de communiquer la science afin de minimiser le « filtre des médias » (Caulfield 2005). Il faut aller au-delà des nouvelles sensationnalistes des médias et prôner un journalisme scientifique plus proche de la réalité du terrain et du lien « science - société ». La multiplication

des courroies de transmission pour un même message permettrait également d'accéder à divers publics et à une constance dans les messages transmis (ESRC 2000). À titre d'exemples, les informateurs clés avaient suggéré divers types d'initiatives telles que des pièces de théâtre, des expositions, des conférences citoyennes et l'utilisation de porte-paroles crédibles (p.143). Un autre informateur clé avait souligné que l'éducation sur ce qu'est l'entreprise scientifique et ses enjeux devrait se faire dès le plus jeune âge (écoles primaires et secondaires) afin de favoriser le développement de citoyens informés (« futurs électeurs ») aptes à faire des choix de société éclairés (p.143). Plusieurs auteurs soulèvent aussi l'importance d'éduquer très tôt les jeunes à la science, son impact et ses enjeux (Bubela 2006, CST 2006, ESRC 2000, 2003)

□ **Un modèle de KT qui considère la diversité des contextes**

Amstrong (2006) et Kerner (2006) estiment qu'il y a un besoin urgent d'établir l'efficacité des stratégies de transfert de connaissances dans une diversité de contextes. Trop souvent les modèles ou stratégies sont appliqués sans aucune considération du contexte de translation et d'utilisation de la technologie et sont peu efficaces. Une stratégie efficiente de transfert de connaissances demande de combiner les données scientifiques, les perspectives théoriques et les facteurs contextuels reliés à la translation d'une technologie. Ce qui revient à l'importance de la contextualisation décrite dans le cadre de Lehoux et Blume (2000).

Selon Einseidel (2006), « l'entreprise scientifique » a beaucoup changé et la production de connaissances est caractérisée par les partenariats public-privé, les réseaux de scientifiques, des arrangements multiples de protection des connaissances et des activités de commercialisation. La nature de ces changements doit être mieux comprise et transmise selon leurs impacts sur la société.

Les changements dans l'évolution même du contexte de la médecine vers un objectif de prévention et de personnalisation ainsi qu'au niveau de l'ouverture des individus envers ce contexte doivent aussi être mieux compris et intégrés dans les stratégies de transfert de connaissances. Le citoyen contemporain est plus éduqué,

individualiste et demande de participer aux prises de décision (Cerroni 2007, Coleman 2001, Ericson 2000). La montée de l'individualisme²³⁷, la popularité de l'activisme démocratique et la « modernité réflexive »²³⁸ (Beck 1992) auraient favorisé ce changement et auraient mené à la reconfiguration de la délivrance des services de santé. La mise en place de services de soins à domicile et de l'approche centrée sur le patient²³⁹, la participation des patients à la prise de décision quant à la planification, l'organisation et la délivrance d'un service, ainsi que le développement de programmes personnalisés, de gestion de soins personnalisés et de l'ascension de la médecine fondée sur la preuve (« *EBM* » : « *Evidence Based Medicine* »), en sont de bons exemples. S'ajoute la montée de la responsabilisation des individus envers leur santé, car si l'individualisme concède autonomie et droits à l'individu, il demande en retour de nouvelles formes d'obligations et de responsabilités, notamment quant à la gestion du capital santé (Fine 2005). Des obligations et des responsabilités prescrites et contrôlées par-delà la gouvernance des risques décrite dans la section précédente (Gottweiss 2005). L'accent mis sur la gestion des risques, dont les risques génétiques, a d'ailleurs mené entre autres au concept de génétisation²⁴⁰ (Van Delden 2004). L'individualisation des soins par la génétique ne constituerait qu'une étape subséquente dans ce continuum de mutations des soins de santé. Enfin, ce contexte d'individualisme, de responsabilisation et de génétisation ne serait pas sans lien avec la popularité de la médecine personnalisée. Le positionnement de la PGt dans la médecine et la société moderne se caractérise par rapport à ce contexte. En effet, la PGt, par sa possibilité de concrétisation de la médecine personnalisée vient répondre aux attentes individualistes de plus en plus élevées de la société.

²³⁷ La montée de l'individualisme a été favorisée dans l'histoire par l'évolution du marché du travail ainsi que par des carrières spécialisées et des systèmes d'éducation, par le phénomène de surconsommation, par l'émergence du concept de « droit individuel » et par la demande des gens à être traités en tant qu'individu, notamment, l'affirmation de la femme et le mouvement féministe (Fine 2005).

²³⁸ Le concept de « réflexivité » fait référence à l'augmentation du savoir des individus du monde moderne dû en partie à l'expansion des modes de circulation d'information (médias, Internet...) (Beck 1992).

²³⁹ L'approche centrée sur le patient (élaborée à l'Université de Western Ontario par Stewart M *et al* ; voir : *Patient-Centered medicine: Transforming the Clinical Method*. Thousand Oaks, Sage publications, 1995) est l'un des principes fondamentaux de la bonne pratique de la médecine générale et fait référence à la considération des préoccupations du patient, de ses préférences, de ses idées et de son contexte de vie (déterminants de la santé). Cette approche tend à favoriser une meilleure relation patient-médecin par une amélioration de la performance du médecin et de la satisfaction du patient (Hudon 2008). Selon une étude de Letaief (2003) (n= 368 patients), les patients apprécient notamment la communication avec le médecin (76-98 %), le partenariat en termes de relation (55-80 %) et la promotion de la santé visée par l'ACP (54-90 %).

²⁴⁰ Rappel : il a été mentionné que la PGt serait imprégnée du contexte de la « révolution génétique », soit de nombreuses découvertes reliées au PGH (1990-2001) menant à l'optimisme génétique et la génétisation ainsi que l'image dichotomique de la génétique.

De plus, selon les informateurs clés, cette responsabilisation ferait en sorte que les patients seraient prêts à adopter la médecine préventive. Dans un tel contexte, le schème de délivrance des soins et le transfert des connaissances impliqués dans les changements de pratique ne nécessitent pas une modification radicale des logiques de pensée afin d'accueillir la PGt. Ce contexte est plutôt une base sur laquelle préparer le terrain. Il semble que dans un tel contexte, les attentes et la recrudescence des demandes de la population envers les tests génétiques et la PGt ne constituent pas un fléau soudain ou la seule cause de l'optimisme génétique des médias, mais résulte de l'évolution socioculturelle. Bien que ce contexte historique soit sous-jacent à l'acceptabilité de la médecine personnalisée, la PGt continue d'être décrite dans les médias en tant que révolution et changement de paradigme. Ce message n'est pas faux si l'on se réfère à une autre évolution socioculturelle et industrielle / technologique : le passage (développement et stratégie *marketing*) du médicament « de masse » (*blockbusters*) au médicament ciblé pour certains groupes de génotype (ce que les médias véhiculent en termes de « médicaments sur mesure ou personnalisés »). Le contexte renseigne donc à plusieurs niveaux sur les perceptions envers une technologie, mais également sur son positionnement dans l'évolution culturelle de la médecine et de la société, de même qu'il renseigne sur la dynamique du terrain. En ce sens, une stratégie de transfert de connaissances doit assimiler l'évolution du contexte de la médecine et de la société afin de transmettre des messages qui ont une signification pour nos sociétés modernes.

Une autre des lacunes importantes soulevées par les informateurs clés est le manque de connaissances en génétique des professionnels de la santé et de la population (3.2.2.1. p. 135). Cette lacune constitue une des barrières majeures de l'intégration de la PGt autant au Québec qu'à l'international car elle est vue comme une raison de la résistance des médecins envers la PGt (ESHG-EPPOSI 2004, Nuffield Council on Bioethics 2003, PCAST 2008, SACGHS 2004, The Royal Society 2005). Toutefois, Hedgecoe (2006b) estime que le manque de connaissances ne peut être la cause principale de la résistance des médecins à la génétique, d'où l'introduction du concept de « résistance documentée »²⁴¹. La résistance doit être évaluée selon Hedgecoe (2006b) en regard des différentes

²⁴¹ Résistance malgré une acquisition de connaissances suffisantes (Hedgecoe 2006b).

cultures cliniques et des enjeux éthiques et structurels qui préoccupent les professionnels. En ce sens, l'établissement d'un programme d'éducation pour les médecins doit considérer ces éléments de contexte. Les valeurs, les croyances, la culture et les perceptions sous-jacentes à la résistance se doivent également d'être comprises et évaluées afin d'agir également à ce niveau. Les perceptions des médecins généralistes exposées dans les résultats quant à leurs craintes d'un changement de rôle du médecin avec la PGt, du syndrome de l'imposteur et de leur croyance que la PGt est un outil pour médecin incompetent qui peut « déshumaniser » la médecine, en sont de bons exemples (p.136-142). Le simple ajout de cours de génétique-génomique dans les universités, ou de formation continue, ne peut résoudre les problèmes actuels de résistance envers la PGt et les autres applications médicales génétiques. Ainsi, l'apprentissage et le transfert de connaissances par l'entremise d'équipes formées d'experts de plusieurs disciplines tel que suggéré par les informateurs clés (p.137) s'avèrent plus proches de « l'apprentissage en contexte spécifique » préconisé par Hedgecoe (2006b).

En conclusion, la communication des risques, des possibilités et des enjeux du contexte de translation de la PGt comporte des défis particuliers. Il faut notamment se demander quelles informations doivent être transmises aux publics, leurs représentations et impacts, ce qu'elles représentent socialement et dans une diversité de contexte, et enfin, quels sont les meilleurs individus (ou courroies de transmission) pour le faire. Selon Einsiedel (2006), il serait essentiel de réfléchir au type de changement social et institutionnel requis pour s'assurer que les connaissances reliées à la génomique (ou ici la PGt) ne soient pas seulement robustes scientifiquement, mais aussi socialement. Cette réflexion favoriserait la planification d'une stratégie de transfert de connaissances optimales quant à la PGt. Toutefois, pour que les efforts convergent dans un même sens, il est essentiel de clarifier et d'uniformiser les définitions de translation des technologies et de transfert de connaissances au niveau des organismes et des institutions québécoises et pancanadiennes. La planification de stratégies de transfert de connaissances demande effectivement que les initiateurs s'entendent avant tout sur le langage à la base même de leur domaine d'application.

4.1.1.3 Valorisation de la recherche translationnelle

« À celui qui consacre sa vie à la science, rien ne peut apporter plus de joie que d'augmenter le nombre des découvertes, mais il est au comble du bonheur quand les résultats de ses études ont une application pratique immédiate. » Louis Pasteur

Une nouvelle gouvernance coopérative « *Top-down* » et « *Bottom-up* » doit non seulement favoriser le développement de stratégie de transfert de connaissances, mais également de recherche translationnelle. La valorisation de la translation des technologies a été suggérée par les acteurs interviewés afin de contrer la disparité d'investissement entre la R-D et la translation des technologies dans la clinique. Lors de la conférence d'HUGO en mai 2007, cette même recommandation a été amenée : « considérer à la fois les priorités de recherche fondamentale et translationnelle pour chaque société, sans que celles-ci soient seulement déterminée par les forces du marché et les priorités économiques, mais également les besoins de santé » (traduction libre) (HUGO ethics committee 2007). Le dernier rapport du SACGHS (2008) émet aussi une recommandation à cet effet, précisément pour la PGt-PGx :

« *HHS agencies should facilitate the development of clinically useful PGx technologies by investing more resources into all components of translational research (stage 1 and 2)* ». (Recommandation 2, SACGHS 2008, p.24)

Les experts interviewés dans l'étude PCAST (2008) recommande aussi un tel équilibre, ainsi il faut au préalable évaluer les besoins afin d'allouer une allocation appropriée pour la R-D et la translation de la médecine personnalisée²⁴². En ce moment, au Canada, la disparité des investissements entre les activités de R-D et la translation des innovations constitue une barrière importante à l'intégration des technologies (Blancquaert 2001). Les acteurs du milieu et certains chercheurs ne sont pas les seuls à effectuer ce constat, le *Molecular Oncology Task Force* (2008), le réseau APOGÉE-Net (2007) ainsi que le Conseil des académies canadiennes (CAC 2006) soulèvent également le problème de translation des innovations vers la société.

²⁴² Recommandation 1b) : "Evaluate the allocation of government funding to discovery versus translational research for personalized medicine." (p.34, PCAST 2008)

« Nous dépensons beaucoup d'argent en recherche de découvertes, et nous y sommes dans l'ensemble compétitifs. Là où nous sommes faibles, c'est dans la traduction soit aux applications commerciales, soit aux biens publics ». Membre, SRC Académie des sciences, (CAC 2006, p.28)

Une disparité « activités de recherches - services cliniques » est aussi dénoncée au niveau provincial (MSSS 2005). Selon Lehoux (2002, 2008) cette situation serait la conséquence de « politiques schizophrènes ». D'un côté, le gouvernement consolide une industrie en plein essor, mais de l'autre, il exige l'adoption de mesures vigoureuses de contrôle des dépenses de la santé. Ce manque à gagner serait un argument récurrent contre les politiques fédérales et provinciales pour consolider les activités de R-D (Lehoux 2002). Dans les stratégies d'innovation provinciales (MDEIE 2006) et nationales (Industrie Canada 2007), le transfert des technologies²⁴³ vers la commercialisation a une place de choix, mais la translation des technologies n'est toujours pas appuyée. Dans la stratégie québécoise de la recherche et de l'innovation : *Un Québec innovant et prospère (2006)*²⁴⁴, le ministre du MDEIE, souligne qu'il faut se concentrer sur les faiblesses du système d'innovation actuel en augmentant « la valorisation de la recherche et le transfert de ses résultats vers les entreprises et les organisations » (p.7). Il s'agit ici de renforcer et de compléter les mécanismes de commercialisation et de transfert des technologies vers l'industrie afin d'augmenter le nombre de brevets, de licences et de « *spin-offs* » en soutenant les organismes de liaison et de transfert. La dernière stratégie du Canada sur les sciences et la technologie (S&T) (Industrie Canada 2007)²⁴⁵, met également l'accent sur les investissements en R-D et la commercialisation sans soulever les problèmes de translation des innovations dans la société canadienne. La performance d'un système d'innovation ne devrait pas être seulement garante du nombre de brevets, mais de la réelle utilisation de ses innovations sur le terrain. En effet, le continuum de valorisation doit dépasser l'étape de commercialisation (Burke 2008, Khoury 2007).

Tel que soulevé à multiples reprises, la grande majorité des tests génétiques et de PGt développés et actuellement utilisés consistent en des *tests maisons*, et leur

²⁴³ Le transfert des technologies est l'ensemble des compétences et des résultats développés par des laboratoires, cédés ou concédés à des tiers, par le biais de brevets, de licences d'exploitation, de savoir-faire, mais aussi grâce au recrutement de personnel formé par la recherche. Pour plus de détails, voir : <http://www.fptt-pftt.gc.ca/fra/index.html> ou <http://www.acctcanada.ca/>; tous les documents ont été consultés le 10 mars 2008.

²⁴⁴ Révision de la *Politique québécoise de la science et de l'innovation* publiée en 2001 (MDEIE 2006).

²⁴⁵ A mené à la création du *Conseil des sciences, de la technologie et de l'innovation*. Ce conseil de 18 membres vient de la consolidation des rôles et responsabilités du *Conseil consultatif des sciences et de la technologie*, du *Conseil d'experts en sciences et en technologie* et du *Comité consultatif canadien de la biotechnologie*.

intégration rencontre divers obstacles. Les meilleures technologies qui auront profité des investissements²⁴⁶ reliés à cette stratégie seront probablement commercialisées, mais rien n'assure et n'appuie leur intégration et leur diffusion dans les milieux d'utilisation. Ce qui, pour un informateur clé interviewé, favorisait l'importation du savoir et des pratiques à défaut de les exporter (p.148). Effectivement, au Canada la plupart des inventions que nous utilisons sont conçues à l'étranger (Normand 2008).

Il a été mentionné à quelques reprises que les représentations influencent les décisions, les comportements et la normativité (Ducharme 2003). Comme l'importance est mise sur les avantages et les attentes de la PGt dans les discours des sources documentaires analysées (Québec et Canada), il n'est pas surprenant que soit dénoncée la disparité entre l'investissement en R-D et en translation des technologies. Outre l'optimisme médiatique, les décisions sont aussi influencées par les gains (Teutsch 2005). Les systèmes de financement de l'innovation sont basés sur l'obtention de profits (c.-à-d. articles, brevets, licences, *spin-offs*) (Dukys 2007a, Teutsch 2005). Ces indicateurs d'innovation permettent de positionner les pays au niveau mondial. Pourtant, il est connu que la majorité des brevets n'évoluent pas vers une commercialisation et que les « *spin-offs* »²⁴⁷ ont un cycle de vie difficile et parfois court (Bower 2002, Coutopoulos-Ioannidis 2003, Munn-Venn 2005, Niosi 2006, Reuters 2009). Mais comme l'aide à la translation ne crée aucun profit direct aux systèmes d'innovation, l'indicateur « technologie intégrée, diffusée et adoptée adéquatement dans le système de santé » ne figure pas parmi les mesures d'avancement de l'innovation (Dukys 2007a, Teutsch 2005)²⁴⁸. Le rapport du CST (2006) sur la gouvernance du système québécois d'innovation souligne l'importance de se baser sur des indicateurs de performances pour mesurer la justesse des stratégies d'innovation et recommande de faire évoluer ces indicateurs et les stratégies selon une veille internationale continue (Principe 4, p.2). Il est grand temps de modifier ces indicateurs et les stratégies d'innovation afin d'évoluer vers des

²⁴⁶ 400 M\$ en R&D et en transfert des technologies, 420 M\$ en infrastructures et 80 M\$ en crédits d'impôt (Industrie Canada 2007).

²⁴⁷ Appelé également « *spinout* » (Bower 2002) : il s'agit d'une nouvelle entreprise créée afin de transférer et de commercialiser les inventions et les technologies développées dans les universités et laboratoires (Maheux, Statistique Canada 2005).

²⁴⁸ La révision des indicateurs, des mesures de performances ou du retour d'investissements en science est très actuel. L'académie canadienne des sciences de la santé (ACSS) a d'ailleurs publié un rapport sur le sujet en janvier 2009 : « *Making an impact: A preferred framework and indicators to measure returns on investment in health research* », voir : [ROI_FullReport.pdf](#); consulté le 10 février 2009.

mesures intégrant la translation des technologies tel qu'il se fait à l'international²⁴⁹. Le choix politique de favoriser la R-D en génétique et en génomique, au détriment de la translation, permet de maintenir ou d'augmenter le rayonnement du Québec et du Canada mondialement alors que la translation n'apporte rien à ce niveau. En fait, l'absence d'aide à la translation maintient le piètre positionnement des services génétiques, du moins au Québec. De plus, le manque d'investissement en translation ne répond pas aux attentes de la population et au mandat de l'innovation en santé qui est d'améliorer la prise en charge des patients (Khoury 2007, Teutsch 2005, Westfall 2007).

Le futur de la PGt dépend pourtant, en grande partie, de l'investissement des gouvernements à la fois dans la recherche de base pour la création de données probantes que dans la recherche translationnelle²⁵⁰ pour créer des modèles de translation et des milieux d'accueil efficaces (Garrison 2006, Kerner 2006, Konstantinopoulos 2009, Lehoux 2008, PCAST 2008, SACGHS 2008, Teutsch 2005, Westfall 2007). Tel qu'Hudson (2009) le soulève : « Pourquoi ne pas promouvoir un modèle de translation qui pourrait bénéficier aux autres nations en capitalisant sur les forces du Canada? » (traduction libre). Par exemple, en créant des synergies entre les agences de financements de centres technologiques, de la recherche clinique, d'infrastructures et de la formation (Hudson 2009). L'harmonisation des investissements de R-D et de translation clinique des innovations afin qu'il y ait profitabilité et rendement pour la recherche, l'industrie et le système de santé seraient déjà une priorité importante à favoriser au niveau national et provincial. La recherche translationnelle peut amener une contribution importante afin de convertir les découvertes en commodités utiles et sécuritaires (Burke 2008, Calnan 2006, Khoury 2007, Lehoux 2008). Plusieurs pays emboîtent déjà le pas de la recherche translationnelle. Les États-Unis et l'Europe ont effectué un virage à cet effet, notamment la FDA avec son « *Critical Path* »²⁵¹ et l'EMA

²⁴⁹ Actuellement, la stratégie d'innovation n'inclut pas la translation. Selon le rapport du CST (2006), le système actuel d'innovation se concentre sur la valorisation socioéconomique de la recherche, le transfert des technologies, les liaisons universités-entreprises, la mise en réseau des acteurs, le courtage et la concertation.

²⁵⁰ La recherche translationnelle doit assurer un continuum entre le laboratoire et la clinique en prenant en compte la réalité du contexte et doit favoriser la mise en œuvre optimale des connaissances les plus récentes dans la pratique médicale (Dusyk 2007a).

²⁵¹ Le *Critical Path*, (Etats-Unis, FDA, 2004) est un effort national pour stimuler et faciliter la modernisation des processus scientifiques au niveau du développement des médicaments, en partie grâce à la PGx-PGt. Voir : <http://www.fda.gov/oc/initiatives/criticalpath/whitepaper.pdf>; consulté le 4 février 2009.

avec le « *Road Map 2010* »²⁵². En termes d'initiatives récentes, le NIH (*National Institutes of Health*), aux États-Unis, a octroyé 533 million de dollars US (2008) à quatorze instituts de recherche médicale, membres du Consortium de science translationnelle et clinique, pour son *Clinical and Translational Science Award Consortium* (CTSA)²⁵³ et son NIH *Roadmap*²⁵⁴ (Burke 2008, NIH 2008, Westfall 2007). Depuis sa formation en 2006, le CTSA, qui regroupe des équipes interdisciplinaires²⁵⁵, finance de nombreux programmes de recherche translationnelle. L'implication du *National Cancer Institute* (NCI) est aussi reconnue en recherche translationnelle, notamment par la mise sur pied du *Translational Research Working Group* (TRWG) et d'un important programme de recherche translationnelle en cancer, le « *Early Detection Research Network (EDRN)* »²⁵⁶. Enfin, deux derniers exemples, précisément pour la PGx : 1) le *Pharmacogenetics Research Network* (PGRN)²⁵⁷, un réseau multidisciplinaire ayant pour objectif de favoriser la translation de la PGx en innovation sécuritaire et efficace; et 2) le *Personalized Medicine Coalition* (PMC)²⁵⁸, ayant aussi un objectif de translation, mais pour la médecine personnalisée. Le Canada a créé en 2004 un programme aux IRSC relié à la recherche translationnelle : *A roadmap to ensure Canadian Leadership in Clinical and Translational research* (CIHR 2004)²⁵⁹. Toutefois, ce

²⁵² Semblable au *Critical Path* mais au niveau européen (EMA 2005), pour consulter le *RoadMap 2010* de l'EMA, voir <http://www.emea.europa.eu/pdfs/general/direct/directory/3416303enF.pdf>; consulté le 4 février 2009.

²⁵³ Le CTSA a été créé dans le but d'augmenter la vitesse de translation des découvertes (traitements) pour les patients ainsi que pour engager la communauté médicale dans la recherche clinique et la formation de chercheurs en médecine translationnelle. Ce consortium a été lancé en 2006 et inclut 39 institutions médicales de recherches dans 23 états américains. En 2012, il devrait compter plus de 60 institutions. Pour le CTSA, voir : <http://www.ctsaweb.org/>; consulté le 4 février 2009.

²⁵⁴ Pour le *Roadmap* en recherche translationnelle (NIH), voir : <http://nihroadmap.nih.gov/>; consulté le 4 février 2009.

²⁵⁵ Généticiens, biologistes, chercheurs, infirmières, pharmaciens et autres spécialistes en sciences humaines.

²⁵⁶ Le TRWG a été établi en 2005 et a le même but que le CTSA mais précisément pour le cancer, voir : <http://www.cancer.gov/aboutnci/trwg/Order-final-report>; consulté le 4 février 2009. L'EDRN est aussi une initiative du NCI et comprend une douzaine d'institutions qui travaillent à accélérer la translation de découvertes de biomarqueurs associés au cancer en applications cliniques afin de détecter, par des tests, les cancers en stade précoce et les risques du cancer. Pour l'EDRN, voir : <http://edrn.nci.nih.gov/> ou un document en ligne qui explique ce programme : http://edrn.nci.nih.gov/docs/progress-reports/edrn_report2002.pdf; consultés le 4 février 2009.

²⁵⁷ Le PGRN est un effort du *National Institute of General Medical Sciences* (NIGMS) et correspond plutôt à une initiative de translation du stade 1 (T1) : de la recherche fondamentale, aux phases I-III, jusqu'à la commercialisation d'une innovation. Le PGRN est une collaboration de plusieurs groupes de recherches qui étudient la relation entre la génétique et la réponse des patients aux médicaments (pour l'asthme, la dépression, le cancer et les maladies du cœur). Voir : <http://www.nigms.nih.gov/Initiatives/PGRN>. Ces études ont menées à la création d'une base de données publique : le *Pharmacogenomics Knowledge Base* (PharmGKB). L'initiative a collaboré à développer des données probantes primordiales à l'avancement de la PGx-PGt. Voir : www.pharmgkb.org/. Tous les documents ont été consultés le 4 février 2009.

²⁵⁸ Le PMC est un organisme indépendant, sans but lucratif, qui travaille à l'avancement de la compréhension et de l'adoption de la médecine personnalisée pour le bénéfice des patients. Le groupe comprend des agences gouvernementales (CDC, FDA, *Medicare* et *Medicaid*, NCI, NHGRI), des compagnies d'assurances, des capitaux de risques, des pharmaceutiques, des associations d'industries, des biotechnologies, des partenaires stratégiques, des compagnies de développement d'outils technologiques, des compagnies diagnostiques, le milieu académique, des compagnies d'offres de services génétiques (laboratoires et entreprises privés) et des groupes de patients. Voir : <http://www.personalizedmedicinecoalition.org/>; consulté le 4 février 2009.

²⁵⁹ Pour le *Roadmap* canadien en translation, voir : <http://www.cihr-irsc.gc.ca/e/22705.html>; consulté le 4 février 2009.

programme met plutôt l'accent sur la formation et le transfert de connaissances entre les laboratoires et la clinique. L'impact des activités financées demeure encore inconnu.

Les problèmes de plus en plus importants au niveau de la translation des technologies auraient, selon Curry (2008), fait en sorte que le « concept » de translation soit aujourd'hui une catégorie de financement de la recherche. Selon Hogarth (2006), la transformation des agendas politiques des agences de santé (FDA, EMEA) en tant que supporteurs de la recherche translationnelle, représente un changement dans le rôle des agences de réglementation, « de gardiens de la sécurité publique à une mission plus large de santé publique ». Un tel changement de mission dans les agendas politiques canadiens ne ferait qu'appuyer la translation de technologies telle que la PGt et favoriser l'accès aux tests génétiques et de PGt. Associé à une stratégie de transfert de connaissances qui ferait collaborer « innovateurs et utilisateurs », cela permettrait de réconcilier les agendas politiques, qui d'une part, font la promotion des succès commerciaux (politiques d'innovations), et qui d'autre part, essaient de combler les besoins de santé selon les ressources disponibles (politiques de santé) (Lehoux 2008).

4.1.2 Facteurs clés de réussite de la translation

Tel que nous l'avons vu précédemment, des facteurs clés de réussite sont communs à tous les mécanismes facilitateurs exposés : la contextualisation, la prise en compte de tous les acteurs impliqués et la transparence. D'autres facteurs deviennent également fondamentaux à la réussite de mécanismes facilitateurs de la translation de la PGt : la motivation et l'engagement ainsi que l'apport de ressources, la planification et l'établissement de stratégies et d'initiatives.

4.1.2.1 Contextualisation et transparence : rappel

L'importance de la contextualisation a déjà été mentionnée à de nombreuses reprises et plusieurs exemples ont été donnés dans le cadre conceptuel²⁶⁰, les

²⁶⁰ Autant au niveau des représentations sociales que du cadre des implications socio-politiques de Lehoux et Blume (2000) (p.75 et suivantes).

résultats et la première partie de cette discussion. Ces exemples ne seront pas répétés, mais de par leurs nombres, il est évident que la contextualisation²⁶¹ est primordiale à plusieurs niveaux : l'évaluation de l'utilisation et de la translation d'une technologie, la gouvernance, le transfert de connaissances et la recherche translationnelle. Pour que la contextualisation ait un impact, un élément est essentiel : la transparence. Ce facteur a également été discuté auparavant. Ces deux facteurs clés forment le socle de la réussite de la mise en place de mécanismes facilitateurs de la translation d'une technologie.

4.1.2.2 Motivations, engagements, ressources et initiatives

La translation d'une technologie demande que tous les acteurs impliqués démontrent une volonté d'engagement et les motivations pour engager cette volonté (Hopkins 2006, PCAST 2008). Tel qu'exposé dans les résultats, la translation de la PGT demande plusieurs changements organisationnels et professionnels. Ces changements sont complexes et requièrent un niveau de ressources et un effort élevés (Wysocki 2005). Afin de susciter les motivations, les acteurs doivent se sentir engagés dans une vision d'ensemble partagée, une initiative et une volonté commune de se développer (CST 2006, Svendsen 2006). Par exemple, l'essor d'une médecine plus préventive et personnalisée ainsi que l'UOM (utilisation optimale du médicament) pour une meilleure prise en charge des patients. Ce type d'initiative demande qu'il y ait des ressources. Il est connu que le lancement de nouvelles initiatives et la libération de ressources appropriées par les gouvernements sont de grandes motivations pour les acteurs du milieu d'aller vers le changement (CST 2006, OCDE 2003, Svendsen 2006). Un *leadership* politique clair et continu, assorti de ressources cohérentes, ne fait pas que mobiliser les acteurs, il renforce la légitimité et le pouvoir d'action de l'État; par exemple, en favorisant une coordination ministérielle des actions (complémentarité et convergence) et de meilleurs échanges avec les autres gouvernements (CST 2006).

Cependant, les gouvernements et les administrations hospitalières se questionnent pour chaque nouvelle technologie : doit-on adopter une stratégie ou attendre la suite des événements? Laisser passer amène le risque que les services de santé se

²⁶¹ Rappel : la contextualisation consiste en la prise en compte de tous les éléments du contexte, par exemple, les espaces scientifiques, sociaux, politiques et économiques ainsi que les multiples dimensions d'une technologie.

retrouvent loin derrière l'évolution de la science et des technologies. En conséquence, de réelles opportunités et bénéfices pour la population pourraient se voir écartés (Calnan 2006). C'est effectivement ce type de retard qui a été décrit dans les résultats. En effet, les initiatives entreprises par le ministère de la Santé consistent, selon le plan d'action des services génétiques (2005-2008), à l'intégration de tests génétiques monogéniques alors que les chercheurs-cliniciens ont un besoin de tests de PGt et de tests génétiques de prédiction de maladies polygéniques et multifactorielles (maladies complexes communes comme le diabète, les maladies cardiovasculaires, les maladies mentales, etc.). Il est vrai que la prudence a sa raison d'être, plusieurs incertitudes persistent quant à l'utilité clinique et aux enjeux éthiques reliés à l'information génétique. Un des informateurs clés soulignait « ce n'est pas parce que l'on a un outil que l'on doit s'en servir, il faut savoir avant s'il est utile » (p.129, *Répondant 3*). Néanmoins, selon Calnan (2006), l'option « ne rien faire » implique que le développement de la génétique est indépendant de la gestion et de la planification des services de santé et que les technologies vont s'implanter par elles-mêmes. Pour l'auteur (Calnan 2006), cette vision nie le rôle des dispensateurs de technologies, alors qu'ils sont tributaires des changements organisationnels à implémenter. La passivité lance le message à la population que le système de santé n'est pas prêt à accueillir les technologies génétiques malgré les attentes (et ce, à toutes les étapes de translation) et banalise les problèmes actuels de délivrance et de translation. Cette vision est d'ailleurs cautionnée par les initiatives politiques qui sont actuellement dirigées essentiellement vers l'industrie pharmaceutique qui mène le développement de la PGt (Hogarth 2006). Par exemple, une de ces initiatives politiques consiste en la publication, par Santé Canada (2007), de lignes directrices sur la présentation des données de pharmacogénomiques. Une autre de ces initiatives est la création (18 juin 2008) d'un Consortium québécois sur la découverte du médicament (CQDM)²⁶² par le gouvernement québécois (MDEIE et FRSQ) et les pharmaceutiques Astra-Zeneca Canada, Pfizer Canada et Merck Frosst. Ce consortium public-privé a pour objectif de stimuler la recherche québécoise en matière de développement de médicaments, particulièrement au cours de ses phases préconcurrentielles²⁶³. Ces initiatives sont absolument indispensables pour le développement de la PGt au Québec, pour la production de

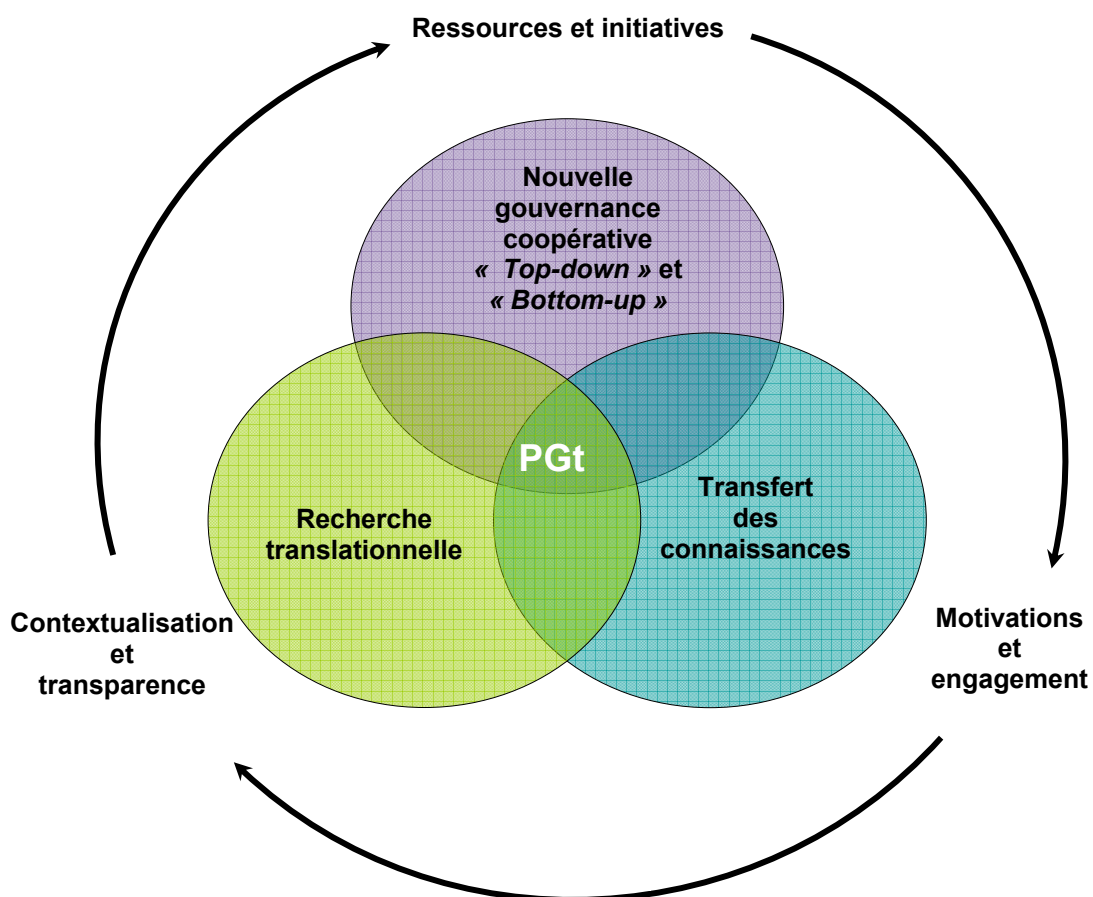
²⁶² Pour le CQDM, voir : <http://www.cqdm.org/>; consulté le 4 février 2009.

²⁶³ La phase préconcurrentielle consiste en l'identification et la validation de nouvelles cibles thérapeutiques et de nouveaux biomarqueurs ainsi qu'en la conception de tests de PGt.

données probantes (corrélation génotype-phénotype), ainsi que pour le positionnement du Québec en PGt par rapport au Canada et à l'international. Cependant, les initiatives politiques envers le système de santé et l'industrie diagnostique pourtant très concernés, sont négligeables. Ainsi, il serait important d'augmenter les initiatives en regard de la recherche translationnelle, de l'organisation du système de santé et du transfert de connaissances.

En conclusion, les mécanismes facilitateurs de la translation d'une technologie présentés dans cette première partie de discussion inciteraient le développement de politiques adéquates par le biais d'une structure intégrée. Pour que cette structure intégrée fonctionne, certains facteurs clés doivent être assimilés : la contextualisation et la transparence, des motivations et de l'engagement des ressources et des initiatives. La Figure 17 (p. 199) résume cette structure intégrée des mécanismes facilitateurs et des facteurs clés.

Figure 17
Synthèse des mécanismes facilitateurs et des facteurs clés de
réussite de la translation des technologies



La Figure 17 schématise une structure intégrée englobant les mécanismes facilitateurs de la translation des technologies, ici la PGt (au centre) : 1) une nouvelle gouvernance coopérative « Top-down » et « Bottom-up » qui favorise un dialogue efficient entre les acteurs, en considérant les relations de pouvoir, les valeurs sous-jacentes au contenu des prises de décision ainsi que les multiples logiques et perceptions des acteurs; 2) une dynamique de communication efficace entre des acteurs informés par le biais d'une stratégie de transfert de connaissances qui considère « les publics », leurs représentations et leurs intérêts, le lien large entre « science - société - politique » et la diversité des contextes; 3) des programmes de recherche translationnelle qui permettraient de planifier et de gérer adéquatement la translation des technologies génétiques-génomiques. Les facteurs clés essentiels à la réussite de ces mécanismes entourent cette structure intégrée : la contextualisation et la transparence, les motivations et l'engagement, les ressources et les initiatives.

4.2 INITIATIVES PHARES DE TRANSLATION DES TESTS DE PGt DANS LE SYSTÈME DE SANTÉ QUÉBÉCOIS

L'analyse des résultats a permis d'identifier des initiatives phares à mettre de l'avant quant à la translation de la PGt dans le système de santé québécois : 1) favoriser l'essor de la médecine préventive et personnalisée ainsi que de l'UOM (utilisation optimale du médicament) en termes d'objectif commun par le biais des tests génétiques dont les tests de PGt; 2) mettre en place l'évaluation externe, la centralisation, la standardisation et le remboursement des tests génétiques dont les tests de PGt; 3) déployer des programmes de financement public-privé en collaboration internationale afin de permettre le déroulement d'études cliniques larges et prospectives; 4) développer des programmes d'éducation et de sensibilisation pour les acteurs impliqués à l'intérieur d'une stratégie de transfert de connaissances. Ces initiatives, qui sont un amalgame de solutions proposées par les informateurs clés et la littérature du domaine, consolident le présent et orientent le futur en exploitant les atouts actuels et éventuels du terrain. L'avenir de la PGt dépend notamment de la façon dont ces initiatives seront amorcées. Celles-ci seront brièvement exposées dans cette section.

4.2.1 Favoriser l'essor de la médecine préventive et personnalisée ainsi que de l'UOM par le biais de tests génétiques et de PGt

Les informateurs clés ont évoqué les barrières de translation suivantes : le manque d'investissement dans les services génétiques, le peu de vision à long terme des gouvernements, et de ce fait, l'absence d'appui envers la prévention dans le système de santé québécois. La valorisation de la médecine préventive et l'augmentation des enveloppes budgétaires allouées aux services génétiques ont été grandement soulignées par les acteurs du milieu comme des éléments cruciaux d'un avenir meilleur pour le système de santé québécois. Au Canada, 5 % des hospitalisations sont dus aux effets indésirables et il est estimé que 60 % de la population pourrait souffrir d'une maladie complexe à composante génétique (multifactorielle) (MSSS 2005). Pour répondre à ces besoins, un nouveau modèle de soins basé sur la prévention devra être développé. Le modèle actuel, qui favorise le curatif et une réduction des coûts à court terme, ne peut amener une réponse efficace aux effets

indésirables et aux maladies complexes (Abrahams 2005, Teutsch 2005). Dans son Plan d'action des services génétiques 2005-2008, le MSSS (2005) a soulevé l'importance de reprendre le retard grandissant du Québec quant aux services génétiques. Toutefois, afin de se doter d'un système plus équilibré en termes de visée curative-préventive, et non seulement rattraper les retards accumulés, des investissements majeurs sont nécessaires. Par exemple, comparativement au Québec (2001-2002) qui a un budget de 13,5 millions de dollars (1,82 \$ / habitant) pour les services génétiques, l'Ontario possède un budget de 41,4 millions de dollars (3,49 \$ / habitant)²⁶⁴. L'Ontario y consacre deux fois plus de ressources que le Québec et les services génétiques sont une priorité pour les dirigeants, autant au niveau administratif que politique (MSSS 2005). À titre d'investissement, une stratégie de médecine préventive et personnalisée permettrait d'intégrer la PGt en tant qu'outil de gestion thérapeutique pour l'utilisation optimale du médicament (UOM). L'UOM demeure un objectif à atteindre pour tous les systèmes de santé et est appuyée par plusieurs acteurs du milieu (AIIC 2006, APhC 2001, 2007, Johnson 2002). Par exemple, l'Association des pharmaciens canadiens (APhC), la Coalition pour l'établissement de la Stratégie nationale relative aux produits pharmaceutiques (SNPP)²⁶⁵, l'Association nationale des compagnies de recherche pharmaceutique du Canada (Rx&D), les gouvernements et les administrateurs de santé, devraient réfléchir à l'utilisation des tests de PGt pour atteindre l'objectif d'UOM dans la SNPP et la politique du médicament du Québec. En effet, la SNPP a pour objectif de « favoriser une pharmacothérapie optimale et appropriée » (AIIC 2006). Cette stratégie prône également pour un système de surveillance post-commercialisation rigoureux. Le Québec, dans sa politique du médicament (MSSS 2007) a aussi insisté sur des initiatives à implanter pour l'UOM. Lors de consultations parlementaires sur cette politique, les acteurs du domaine de la génomique avaient été entendus par le

²⁶⁴ À titre informatif, au Royaume-Uni des investissements de 112 millions de dollars sur les services génétiques avaient été annoncés en 2003 dans le Livre blanc « *Our inheritance, Our future: realising the potential of genetics in NHS* » (NHS 2003). Ces investissements devaient être répartis entre les infrastructures (laboratoires), le développement d'expertises spécialisées, l'implantation de nouveaux services de génétiques courants, le développement de centres d'éducation en génétique et de programmes de recherches en PGt ainsi qu'en recherche translationnelle (NHS 2003). (Un budget par habitant n'est pas disponible, ces investissements s'ajoutent à ce qui est déjà disponible).

²⁶⁵ Cette coalition regroupe : Coalition pour de meilleurs médicaments, Association médicale canadienne, Association des infirmières et infirmiers du Canada, Association des pharmaciens du Canada et Association canadienne des soins de santé représentant les patients, les professionnels de la santé, les dirigeants du système de santé et les administrateurs (AIIC 2006).

ministre de la Santé québécois (Parlement du Québec 2005)²⁶⁶. Toutefois, l'utilisation des tests de PGt n'a pas été retenue comme une initiative pouvant aider à l'atteinte de l'UOM. Pourtant, la définition même des tests de PGt est d'être un outil de gestion thérapeutique permettant d'augmenter l'efficacité et la sécurité de l'ordonnance. Ce choix n'a pas été expliqué par le MSSS et comme les consultations laissaient entrevoir une grande ouverture sur le sujet, les déceptions ont été grandes dans le milieu de la génomique-génétique. Selon certains des informateurs clés interviewés, le milieu politique ne serait pas encore prêt à aller vers une médecine plus axée sur la génétique.

Il serait aussi important de voir comment l'assureur public principal du système de santé québécois, la RAMQ²⁶⁷, pourraient s'impliquer afin de faire avancer l'UOM. Par exemple, aux États-Unis, *Medco Health Solutions*, un assureur majeur d'environ 60 millions de membres²⁶⁸, s'est associé (août 2008) à la FDA afin d'encourager l'adoption des tests de PGt pour une meilleure utilisation des médicaments, mais également afin de diminuer les coûts des soins de santé par une ordonnance appropriée. Medco se concentre dans des domaines thérapeutiques tels que l'oncologie²⁶⁹ et le sida. Une autre collaboration avec la clinique Mayo²⁷⁰ (É.U.) leur permet d'étudier l'impact de l'utilisation des tests de PGt pour détecter la réponse à l'anticoagulant Warfarin. Jusqu'en 2010, Medco enverra des rapports à la FDA sur différents aspects : l'utilité des tests de PGt pour les domaines thérapeutiques choisis, l'adoption des tests de PGt par les médecins et la sécurité des médicaments (surveillance post-commercialisation) (Medco 2008). Le système de santé québécois devrait pouvoir s'inspirer du même genre de projet. Il existe au Québec un terrain fertile de possibilités auquel il ne manque qu'un partenariat afin de favoriser une meilleure prise en charge des patients. Dans un premier temps, un projet pilote de détection d'effets indésirables ou de non-réponses, par le biais de tests de PGt, pourrait être mis sur pied pour une ou des classes thérapeutiques problématiques

²⁶⁶ Un mémoire de Génome Québec (mars 2005) avait été présenté au préalable à la commission des affaires sociales.

²⁶⁷ La RAMQ (Régie de l'assurance maladie du Québec) est un régime public d'assurance maladie instituée en 1969, voir : www.ramq.gouv.qc.ca; consulté le 4 février 2009.

²⁶⁸ Medco est un groupe américain de services d'assurance-santé et de distribution de médicaments. Voir : www.medco.com; consulté le 4 février 2009.

²⁶⁹ Le cancer du sein (avec le Tamoxifen), par le biais d'un partenariat avec *Laboratory Corp of America Holdings*.

²⁷⁰ La clinique Mayo, qui regroupe plusieurs hôpitaux et fondations (Minnesota, Floride et Arizona, É.U.), est un établissement de soins et de recherche américain réputé mondialement. Pour plus de détails, voir : <http://www.mayoclinic.com/>; consulté le 3 mars 2009.

(p.ex. antihypertenseur, antipsychotique, anticancéreux, anticoagulants) afin de contrer les problèmes reliés aux ordonnances non optimales. Le gouvernement a également annoncé le 14 juillet 2008, la création d'un Réseau de surveillance continue de l'innocuité et de l'efficacité des médicaments,²⁷¹ mais aucune spécification n'est soulignée quant à la considération de la PGt dans ce réseau (Santé Canada 2008). Une réflexion sur l'utilisation de la PGt afin de recueillir des données probantes complémentaires sur l'innocuité et l'efficacité des médicaments commercialisés devrait être entamée (surveillance post-commercialisation) (Brazell 2002, Roses 2002).

Plusieurs autres initiatives pourraient être développées pour aider à la translation des tests de PGt vers la clinique, toutefois, il doit y avoir coordination et cohérence dans le développement de ces initiatives (OECD 2009). Sans aucune structure pour réunir les acteurs, la priorisation, la planification et la coordination d'initiatives sont peu probables. Le CST (2006, Principe 3, p.2), le MDEIE (2006) et l'OCDE (2003, 2009), soulignent dans leurs recommandations qu'il est nécessaire de regrouper les acteurs, surtout lorsqu'il s'agit d'établir des priorités. Les acteurs du milieu ont la meilleure perception des besoins à combler et des orientations à prendre. Le CST (2006, Principe 5, p.3) ajoute également que l'État, en plus d'être un participant, doit être un facilitateur de la création de ce genre de regroupement d'acteurs (autre que des comités consultatifs)²⁷².

Actuellement, il n'existe aucune entité au Québec ou au Canada qui regroupe les acteurs stratégiques impliqués dans la PGt ou plus largement dans la médecine préventive et personnalisée. La mise sur pied d'un groupe de travail, d'une coalition ou d'un consortium sur la médecine préventive et personnalisée (incluant la PGt), favoriserait la planification et la coordination de telles initiatives (Hudson 2009). Des interactions à même un groupe de travail permettraient de discuter des multiples enjeux qui freinent déjà le développement et la translation de la PGt à un niveau provincial et national. Enfin, un tel groupe permettrait de diminuer le clivage qui existe entre les initiatives développées par les gouvernements et les besoins des

²⁷¹ Pour le Réseau de surveillance continue de l'innocuité et de l'efficacité des médicaments, voir : http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/nr-cp/2008/2008_110-fra.php; consulté le 4 février 2009.

²⁷² Actuellement, dans la gouvernance des systèmes d'innovation du Québec et du Canada, la consultation des acteurs se fait surtout par le biais de comités consultatifs décentralisés afin de déterminer les priorités des différents organismes gouvernementaux (CST 2006, OCDE 2003).

chercheurs-cliniciens sur le terrain ainsi que les prises de décisions en silo soulevé par les informateurs clés (p.145). Ce groupe devrait avoir des liens internationaux afin de suivre ce qui se fait aux États-Unis et en Europe et ainsi positionner le Québec et le Canada en comparant les contextes, les valeurs sociétales et les approches décisionnelles. Le modèle le plus intéressant est la *Personalized Medicine Coalition (PMC)*²⁷³ (basée à Washington, É.U.). Cette coalition regroupe une diversité impressionnante d'acteurs et a pour objectifs de favoriser la translation et d'éduquer les décideurs et le public sur les enjeux du développement de la médecine personnalisée (Abrahams 2005, Hudson 2009). D'autres groupes ont été mis sur pied; par exemple, le « *Pharmacogenetics Working Group*²⁷⁴ » aux États-Unis (NIH 1998) et le « *Pharmacogenomics Working Party (PgWP)*²⁷⁵ » en Europe (EMA 2008). De plus, le développement d'un Livre blanc ou d'un plan d'action stratégique (tel que le « Critical Path » de la FDA) sur la planification et la coordination d'initiatives, de réglementations, de lignes directrices, de motivations et de ressources à mettre en place pour favoriser la translation de la PGt, permettrait de définir stratégiquement, à long terme, le rôle de la PGt dans une médecine plus préventive et personnalisée. À ce sujet, les experts de l'étude PCAST (2008) suggère d'élaborer un « *Personalized Medicine Roadmap* » (Recommandation 1, p.33) pour développer un plan d'action stratégique et ainsi coordonner les efforts public-privé et la conception de lignes directrices non conflictuelles. Les experts proposent également de mettre en place un « *PMC Office Coordination* » afin d'assurer la coordination des initiatives (Recommandation 7, p.49).

Ces éléments sont d'une grande importance car sans aucune initiative pour réunir les acteurs, la stagnation actuelle perdurera et les canadiens n'auront pas accès aux

²⁷³ Le *PMC* est un organisme indépendant, sans but lucratif, qui s'implique au niveau de l'adoption de la médecine personnalisée. Le groupe comprend plusieurs acteurs : agences gouvernementales (CDC, FDA, *Medicare* et *Medicaid*, NCI, NHGRI), assureurs, capitaux de risques, associations d'industries, biotechnologies, compagnies pharmaceutiques, diagnostiques, d'outils technologiques et de services génétiques, l'académique, groupes de patients, etc. Voir : <http://www.personalizedmedicinecoalition.org/>; consulté le 4 février 2009.

²⁷⁴ Le *Pharmacogenetics Working Group*, est une association volontaire et informelle de compagnies pharmaceutiques qui font de la recherche en PGt. Le groupe, qui travaille en collaboration avec la FDA et l'EMA, a d'abord été créé afin de répondre aux demandes des lignes directrices sur les VGDS. Le groupe publie dans des journaux scientifiques et finance des programmes d'éducation et d'information pour promouvoir, auprès du public, une meilleure compréhension de ce qu'est la recherche PGt et son développement. Pour plus de détails, voir : <http://www.nigms.nih.gov/Initiatives/PGRN/Network/PharmacogeneticsWorkingGroup.htm#exec>. Ce groupe a créé le *Pharmacogenetics Research Network (PGRN)* qui a participé au développement de la base de données PharmGKB. Cette base regroupe des données sur les génotypes, phénotypes, gènes variants, relations gène-médicament-maladie, gènes de PGx / PGt, etc.; voir : <http://www.pharmgkb.org/>; documents consultés le 4 février 2009.

²⁷⁵ Le *Pharmacogenomics Working Party* soumet des recommandations au CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*, EMA) sur tous les sujets reliés directement ou indirectement à la PGx. Pour plus de détails sur les activités et rôles du groupe, voir : http://www.emea.europa.eu/htms/general/contacts/CHMP/CHMP_PgWP.html; consulté le 4 février 2009.

retombées utiles des investissements en recherche génétique-génomique, dont la PGt.

4.2.2 Mettre en place l'évaluation externe, la centralisation, la standardisation et le remboursement des tests génétiques et de PGt

Le manque d'évaluation des *tests maisons* par une entité externe a été soulevé, autant dans la littérature internationale que par les informateurs clés interviewés, et constitue une des barrières importantes de la translation des tests de PGt vers la clinique. Il a été souligné dans les résultats qu'il s'agit d'un enjeu pour la protection et la sécurité des patients et que cette situation favoriserait le monopole du secteur privé pour la délivrance des tests de PGt. Des problèmes de centralisation, de standardisation, d'accessibilité, de complémentarité des tests génétiques et de PGt et l'absence de plans de remboursement intéressants au niveau des tests de PGt ont aussi été dénoncés. En Ontario, les services sont délivrés dans un réseau de neuf centres régionaux (dix-neuf cliniques et vingt-et-un laboratoires) et sont coordonnés depuis vingt-cinq ans entre les hôpitaux et les points de services régionaux. Au Québec, les services sont rendus, sans structure d'ensemble, par les Centres hospitaliers universitaires (CHU) (MSSS 2005). Les initiatives mises en place pour les tests génétiques et de PGt doivent démontrer un *leadership* provincial. Un appui explicite à une qualité des tests génétiques et de PGt doit également être prôné. Ainsi, voici les quatre points les plus importants selon ce contexte :

1) Mettre en place un système obligatoire d'évaluation externe spécifique aux tests génétiques et développer des lignes directrices associées (Hudson 2009, Li 2009, Petit 2008, Molecular Oncology Task Force 2008). Sans action politique, l'utilisation de tests non évalués et non standardisés peut résulter en des hausses de coûts pour le système de santé qui doit répondre aux risques encourus par les patients (Melzer 2005). Il faut donc établir des standards et définir des paramètres afin d'évaluer la validité et l'utilité clinique des tests de PGt (PCAST 2008, recommandation 2b, p.35). Il serait aussi intéressant de voir comment la nouvelle entité d'évaluation du Québec,

l'INESSS (Institut national excellence en santé et services sociaux)²⁷⁶ procèdera pour l'évaluation des tests génétiques maisons. Actuellement, il n'y a aucune mention sur l'évaluation des tests génétiques dans le rapport du MSSS (2008) sur l'INESSS. Cette entité, qui base son fonctionnement sur celui du NICE (Royaume-Uni), ne pourra adopter de règlements, ni effectuer de contrôles car sa mission se résume à promouvoir l'excellence et une meilleure utilisation des ressources. Toutefois, l'évaluation de médicaments et de technologies dans un même lieu favorisera : « l'analyse commune des problématiques et l'émergence de solutions plus systémiques en délaissant la vision en silo qui prévaut actuellement, une meilleure communication entre les acteurs, ainsi qu'un arrimage des répercussions des recommandations et des avis qui interpellent souvent les mêmes acteurs » (p.160, MSSS 2008). Cette valeur ajoutée concorde aux besoins de dialogue et de contextualisation nécessaires à une évaluation adéquate d'une technologie. Pour l'évaluation des technologies génétiques-génomiques (efficacité-sécurité, utilité et coût-efficacité), l'INESSS pourrait se baser sur un fonctionnement analogue à l'EGAPP (*Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention*)²⁷⁷ aux États-Unis. L'EGAPP prône une approche ACCE (*Analytic validity, Clinical validity, Clinical utility, Ethical, legal and social implications*)²⁷⁸ qui prend en considération, en plus des mesures d'efficacité et de sécurité, les implications éthiques, légales et sociales dans l'évaluation des technologies génétiques. Le groupe a déjà publié des recommandations sur la validité et l'utilité clinique de tests de PGt déjà utilisés dans la pratique clinique pour le génotypage de l'UGT1A1 (cancer colorectal) et des CYPs450 impliqués dans la réponse aux ISRS (antidépresseurs; Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la Sérotonine).

Enfin, au niveau de l'évaluation externe obligatoire des *tests maisons* et de l'harmonisation de la réglementation des *tests maisons* et commercialisés, il a été mentionné qu'il serait possible de se fonder sur une approche progressive telle que celle préconisée par la FDA avec les IVDMIA²⁷⁹. L'harmonisation de l'évaluation des

²⁷⁶ L'INESSS sera créée par la mise en commun de l'AETMIS (l'agence évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé) et du CDM (Conseil du médicament) (MSSS 2008).

²⁷⁷ EGAPP est un projet pilote qui existe depuis 2005 (supporté par le CDC (*Centers disease control and prevention*, É.U.) mais indépendant). Il est formé de 13 experts de plusieurs disciplines (ETS, pratique clinique et laboratoire, santé publique, génomique, épidémiologie, économie, éthique, politiques, etc.). Voir : <http://www.egappreviews.org/>; consulté le 4 février 2009.

²⁷⁸ Pour plus de détails sur ACCE, voir : <http://www.cdc.gov/genomics/gtesting/ACCE.htm>; consulté le 3 février 2009.

²⁷⁹ Les IVDMIA sont des tests qui mesurent, soit : plusieurs variables d'un individu, un génotype (corrélé à un phénotype), la détermination d'un nombre de copies de chromosomes (gain ou perte), des mesures standards

tests maisons et commercialisés pourraient aussi être analysée par le biais d'une collaboration entre l'INESSS, Santé Canada et d'autres entités telles que CanGèneTest²⁸⁰ au Canada, l'OCDE²⁸¹ et EuroGenTest à l'international. La participation directe des paliers de gouvernements serait favorable à l'avancement des travaux résultant d'une telle collaboration. L'encadré 5 (p.207) présente la collaboration déjà existante entre CanGèneTest et EuroGenTest sur l'harmonisation et la standardisation des tests génétiques.

Encadré 5 EuroGentest Network of Excellence (NoE)

L'Union européenne a financé l'*EuroGentest Network of Excellence* (NoE) afin de soulever les défis d'amélioration de la qualité, de l'harmonisation, de la validation et de la standardisation des services génétiques à travers l'Europe au niveau des laboratoires (accréditation et gestion de la qualité) ainsi qu'au niveau de l'interprétation et du transfert des informations vers les professionnels de la santé et les patients (www.eurogentest.org). Le consortium de recherche pancanadien CanGèneTest/APOGÉE-Net (www.cangenetest.org) participe avec EuroGentest sur certains projets dont l'harmonisation et la standardisation des tests génétiques.

2) Affilier les ressources disponibles afin de centraliser et de standardiser la délivrance dans des centres de référence ou d'excellence qui disposent des expertises et des infrastructures adéquates. Cette requête des informateurs clés est aussi appuyée par un chercheur émérite du domaine, le Dr Tom Hudson (2009). L'OCDE (2003, 2009) prône aussi en faveur des centres d'excellence, lieu de multidisciplinarité et de partenariats public-privé. Les centres de référence ou

biologiques ou des CDS (« *Clinical Decision Support* »). Certains IVDMIAs sont des *tests maisons* et doivent présenter l'évaluation de leur validité analytique et clinique tout comme des IVD commercialisés. <http://www.fda.gov/cdrh/oivd/guidance/1610.pdf>; consulté le 4 février 2009.

²⁸⁰ CanGèneTest, un consortium canadien de recherche sur les services génétiques de laboratoire, a été fusionné en décembre 2008 à APOGÉE-Net (subvention d'équipe émergente IRSC, 2009-2013) pour créer un réseau de recherche et de connaissances. Ce réseau a pour objectifs de diriger le transfert des innovations génétiques utilisables et rentables vers le système de santé et de supporter le développement de politiques de santé. Voir : <http://decision.chaire.fmed.ulaval.ca/index.php?id=68>; consulté le 4 février 2009.

²⁸¹ L'OCDE s'implique actuellement (2007-2009), avec Santé Canada, à l'harmonisation de l'assurance qualité des tests génétiques au Canada (ainsi qu'avec plusieurs autres agences de santé de divers pays afin d'arriver à une harmonisation internationale). Il serait plausible que ce genre de collaborations se poursuive pour l'harmonisation de l'évaluation des tests génétiques (validité et utilité clinique, coût-efficacité). Pour plus de détails sur les travaux de l'OCDE au sujet des tests génétiques, voir le rapport suivant : *Guidelines for Quality Assurance in Molecular Genetic Testing* (OECD 2007). (Les rapports pour le Canada ne sont pas encore publics). Voir : <http://www.oecd.org/dataoecd/43/6/38839788.pdf>; consulté le 4 février 2009.

d'excellence devraient être désignés selon la spécialité thérapeutique pour laquelle le centre ou le laboratoire est reconnu (possiblement par le biais des RUIS tel que suggéré par les informateurs clés). Le développement d'un plan de partage des tâches et des responsabilités des professionnels (équipe d'experts de plusieurs disciplines)²⁸² à l'intérieur d'une telle initiative favoriserait la définition des rôles de chacun lors de la délivrance d'un test de PGt. Un tel plan apaiserait les craintes des médecins généralistes quant au *syndrome de l'imposteur*, au changement de leur rôle (« *de médecin à conseiller génétique* ») et à l'ajout ou au partage non réaliste des tâches et des responsabilités reliées à la délivrance des tests de PGt.

3) Développer des plans de couverture et de remboursement attrayants à titre de motivations économiques afin d'équilibrer « réglementation et motivation » (Deversa 2008, Garrison 2006, Murphy 2006, SACGHS 2006, 2008). Les experts de l'étude PCAST (2008) recommande aussi de tels plans de remboursement (recommandation 6, p.46). Cette initiative bénéficiera autant au système de santé qu'à l'industrie diagnostique et pharmaceutique (Garrison 2006, Murphy 2006). Actuellement, l'incertitude d'un remboursement est perçue par l'industrie comme une barrière (Hogarth 2006, Hudson 2009, SACGHS 2006, 2008, Zika 2006). À titre d'initiative pour contrer cette barrière, les centres de gestion du système d'assurance-santé américain, les CMS (*Centers for Medicare & Medicaid Services*) ont récemment annoncé qu'ils entament une discussion sur la détermination d'une couverture nationale (*National Coverage Determination: NCD*)²⁸³ pour les tests de PGt (Jones 2009).

4) Établir une liste des médicaments commercialisés pour lesquels les agences de santé et les experts du milieu voudraient voir des tests se développer dans un objectif d'UOM. Par exemple, des médicaments à faible indice thérapeutique (Martin 2006) et ayant des effets secondaires graves ou une gestion coûteuse et complexe (Veenstra 2000). Ceci permettrait d'établir des priorités dans le développement de

²⁸² Médecins généralistes, chercheurs-cliniciens, pharmaciens, infirmières spécialisées et pivots, etc.

²⁸³ La couverture de Medicare (système d'assurance de santé destiné aux personnes de plus de 65 ans ou répondant à certains critères) et Medicaid (individus et familles à faible revenu) est limitée aux services raisonnables et nécessaires soit pour le traitement, le diagnostic d'une maladie ou d'une condition. Les NCD (*National Coverage Determination*) sont déterminés selon un processus d'évaluation basée sur l'apport de données probantes avec une possibilité de participation du public (commentaires). Dans certains cas, des consultations supplémentaires avec divers groupes ou comités d'évaluation des technologies indépendants (*Medicare Evidence Development & Coverage Advisory Committee: MEDCAC*) peuvent être demandées. Lorsqu'il n'y a pas de politique de couverture nationale, comme c'est le cas avec les tests de PGt, la couverture des services est basée sur la détermination d'une couverture locale (*Local Coverage Determination: LCD*) à la discrétion des contracteurs de Medicare.

tests et ainsi éviter des échecs d'intégration par une meilleure planification. Une telle initiative regrouperait dans un objectif commun l'industrie pharmaceutique et diagnostique ainsi que des partenariats public-privé (Martin 2006, Murphy 2006). Les données probantes quant aux bénéfices d'un test de PGt devront nécessairement être disponibles. Le réétiquetage de ces médicaments devrait aussi accompagner l'initiative. Les travaux et les activités en cours à la FDA (É.U.) (p.ex. réglementation, groupe de travail, lignes directrices) sur le réétiquetage devraient notamment être considérés par les agences canadiennes. De même, des réflexions sur les « prescriptions hors indications » de médicaments commercialisés et utilisés avec un test de PGt devraient être entamées (Evans 2007, Martin 2006). Au besoin, des lignes directrices et des standards de pratique devraient être développées.

4.2.3 Déployer des programmes de financement public-privé en collaboration internationale afin de permettre le déroulement d'études cliniques larges et prospectives

« Because of the number of patients needed to tie a genetic variant to a SAE (Serious Adverse Effects), and the resulting cost of doing these studies, no one company, research center, or agency can efficiently conduct this research on its own. The most efficient way to study drug-related SAEs is to create a global, publicly available 'knowledge base' that will help identify the genetic variations that may predict SAEs. » (Arthur Holden, président du SAEC).

Tel que mentionné dans les résultats, l'évaluation clinique des tests de PGt nécessite que des données probantes soient disponibles. En effet, le manque de données probantes constitue une des barrières majeures à l'évaluation des tests, à l'allocation des ressources et à la translation des tests de PGt. Plusieurs auteurs, agences et organismes (Burke 2002a, Deverka 2008, Gurwitz 2009, Hudson 2009, HUGO 2007, Nuffield Council on Bioethics 2003, OECD 2009, PCAST 2008, The Royal Society 2005, SACGHS 2008) encouragent et recommandent que le financement, l'appui et le développement d'études de corrélations « génotype - phénotype », par le secteur public ou des partenariats public-privé, soient multipliés. Afin de répondre à ces recommandations, un consortium de PGt a été annoncé le 27 septembre 2007 par la FDA; l'*International Serious Adverse Events Consortium* (SAEC), qui regroupe

plusieurs pharmaceutiques majeures²⁸⁴, des centres académiques, la FDA et l'EMA. La recherche, dont les résultats seront disponibles au public (« *open-access* »), est effectuée par le milieu académique, mais financée par l'industrie²⁸⁵. Les deux études initiales du consortium portent sur les effets indésirables graves de toxicité hépatique et du syndrome de la peau Stevens-Johnson, deux effets associés à plusieurs médicaments (SAEC 2007).

De tels modèles de recherche doivent être poursuivis et multipliés (Deverka 2008). Le Québec et le Canada ont d'énormes capacités pouvant favoriser le développement de larges études cliniques en collaboration internationale :

- un système de santé public et universel, producteur de recherche clinique de grande qualité;
- un flux de chercheurs de renommée internationale dans les domaines alliant la génomique au cardiovasculaire, à l'infectiologie, au cancer, au diabète, aux maladies infantiles ainsi qu'à l'endocrinologie;
- plusieurs importants réseaux de patients qui facilitent la collection de larges cohortes; par exemple, la Société canadienne du cancer²⁸⁶, le Réseau canadien de l'arthrite²⁸⁷ et le Réseau canadien de santé cardiovasculaire de Santé Canada;
- des infrastructures de pointe ainsi que de nombreux financements et projets de recherches en génomique, dont plusieurs avec des partenaires internationaux (Hudson 2009).
- des espaces d'entreposage de tissus et de données (biobanques).
- P3G²⁸⁸ : un consortium international d'harmonisation de partage et de transfert de données provenant de biobanques et d'études d'épidémiologie

²⁸⁴ Pfizer, Abbott, GlaxoSmithKline, Johnson & Johnson, Roche, Sanofi-Aventis, Wyeth, Novartis, Takeda et Daiichi Sankyo. Voir : <http://www.saeconsortium.org/>; consulté le 4 février 2009.

²⁸⁵ 1 million de dollar /an / pharmaceutique

²⁸⁶ Pour la Société canadienne du cancer, voir : <http://www.cancer.ca/>; consulté le 4 février 2009.

²⁸⁷ Pour le Réseau canadien de l'arthrite, voir : www.arthrite.ca; consulté le 4 février 2009.

²⁸⁸ P3G (*Public Population Project in Genomics*) est un consortium international sans but lucratif fondé en 2003 dont le siège social est situé à Montréal. Il a été créé pour répondre à des besoins en génomique des populations exprimés par la communauté scientifique mondiale. Ce consortium se veut une interface d'harmonisation des outils de recherche développés par les membres. Pour plus de détails, voir : <http://www.p3gconsortium.org/>; consulté le 4 février 2009.

génétique à large échelle. Ce consortium facilite la comparaison de données et la validation des résultats d'études cliniques en créant une base de données commune, publique et accessible.

Le Québec et le Canada doivent capitaliser sur leurs capacités afin de favoriser le développement de données probantes, par exemple par une collaboration au SAEC ou par la création d'initiatives analogues. Pour ce faire, des programmes de financement devront être initiés par les organismes de financement de la recherche (public et privé). Ceci a été recommandé dans la littérature internationale et par plusieurs informateurs clés (Lesko 2007, Melzer 2003, Martin 2006, Nuffield Council on Bioethics 2003, OECD 2009, SACGHS 2008, Trimark 2007, UK PSG 2006)

4.2.4 Développer, à l'intérieur d'une stratégie de transfert de connaissances, des programmes et des outils d'éducation et de sensibilisation pour les divers acteurs impliqués

La barrière du manque de connaissances et d'expertise en génétique a été mentionnée à multiples reprises. Pour les divers acteurs impliqués, le développement d'initiatives d'éducation et de sensibilisation, à l'intérieur d'une stratégie de transfert de connaissances, est indispensable. Toutefois, les questions quant à la responsabilité de la mise en place et du financement de ces initiatives demeurent ouvertes.

Aux États-Unis, la FDA et de nombreux organismes professionnels, se sont appropriés ce rôle. En Europe, l'EMA a aussi investi en ce sens. Au Canada, Santé Canada a pour rôle, avec les provinces, de s'impliquer dans des initiatives de planification des ressources humaines en santé et de réformes des soins primaires, alors que l'éducation est sous la seule responsabilité des provinces. Ces deux entités, Santé Canada et le gouvernement provincial, devraient donc assurer un certain *leadership* à ce niveau. Plusieurs informateurs clés et auteurs (Burke 2005, Hudson 2009) s'entendent toutefois sur le fait que les gouvernements et les corporations professionnelles ne doivent pas être les seuls à s'engager au niveau de l'éducation des professionnels et que des partenariats public-privé seraient également nécessaires, notamment car l'industrie détient une certaine expertise et le

financement disponible. De tels partenariats seraient aussi favorables à l'établissement d'initiatives d'éducation pour la population. Des exemples d'initiatives de vulgarisation objective et accessible ont été soulevés dans les résultats : pièce de théâtre, exposition, conférence citoyenne, etc.

Au niveau de la formation continue des professionnels de la santé, le *Wellcome Trust*²⁸⁹ (Royaume-Uni, 2003) souligne que le développement de guides et de matériel de formation s'avère très coûteux. Pour cet organisme de financement de la recherche, l'adaptation de ce qui existe déjà serait une solution abordable. En effet, des guides et du matériel de formation continue sur les tests de PGt existent au Royaume-Uni et aux États-Unis, ceux-ci pourraient être adaptés au contexte spécifique du Québec et du Canada. Tel que mentionné dans les résultats, il est aussi impératif que des outils d'aide à la décision soient disponibles pour les professionnels de la santé afin d'assurer une interprétation et un ajustement adéquats des ordonnances. Un bon exemple de ce genre d'outil est l'algorithme développé par l'équipe de Bryan F. Gage (www.warfarindosing.org). Cet algorithme permet d'ajuster les doses de Warfarin en prenant en compte divers facteurs d'influence du métabolisme du médicament, dont le CYP2C9 et le VKORC1 (biomarqueurs de PGt) (Millican 2007).

Enfin, les informateurs clés interviewés ont souligné que la délivrance de la PGt par des équipes d'experts de plusieurs disciplines permettrait de former les médecins directement sur le terrain par le biais de collaboration. L'OCDE (2003, 2009) estime également que la pluridisciplinarité doit être encouragée. La pluridisciplinarité ou la multidisciplinarité et l'interdisciplinarité²⁹⁰ sont sans contredit des mots clés du 21^e siècle. D'ailleurs, Santé Canada et les gouvernements des provinces orientent leur stratégie de formation des ressources humaines en santé sur l'interdisciplinarité, plus

²⁸⁹ Le *Wellcome Trust* est un organisme de financement de la recherche très connu au Royaume-Uni. Les domaines de financement du *Wellcome Trust* comprennent la recherche biomédicale, le transfert des technologies, les sciences humaines et sociales, l'engagement du public (PES), les infrastructures, etc. Pour plus de détails, voir : <http://www.wellcome.ac.uk/>; consulté le 4 mars 2008.

²⁹⁰ Tel que l'encyclopédie de l'Agora le définit : « la multidisciplinarité (ou pluridisciplinarité) est une association de disciplines qui concoure à une réalisation commune, mais sans que chaque discipline ait à modifier sensiblement sa propre vision des choses et ses propres méthodes. À ce titre, la multidisciplinarité existe depuis longtemps, même si son importance s'est accrue de nos jours ». Au second degré : « l'interdisciplinarité poursuit des objectifs plus ambitieux. Son but est d'élaborer un formalisme suffisamment général et précis pour permettre d'exprimer dans ce langage unique, les concepts, les préoccupations, les contributions d'un nombre plus ou moins grand de disciplines qui, autrement, restent cloisonnés dans leurs jargons respectifs ». Pour ces définitions, voir : <http://agora.qc.ca/mot.nsf/Dossiers/Multidisciplinarite>; consulté le 26 juin 2008.

précisément la « formation interprofessionnelle pour une pratique en collaboration centrée sur le patient ». La formation interprofessionnelle, qui rallie les spécialistes et les professionnels de la santé, les patients et la famille, est décrite comme « l'apprentissage en vue de former une collaboration ». L'APhC (Association canadienne des pharmaciens) croit également que la multidisciplinarité doit être prônée afin d'améliorer l'UOM et résoudre la crise actuelle des ressources humaines. L'association dénote, tout comme certains informateurs clés l'ont fait, la sous-utilisation des pharmaciens et recommande de les intégrer aux modèles de prestations de soins de santé primaires pour conseiller les médecins et optimiser la délivrance des médicaments, ainsi qu'elle revendique le droit de rédiger des ordonnances ce qui absorberait une partie du fardeau des urgences (APhC 2001, 2007).

L'APhC (APhC 2007), le Conseil canadien de la santé (2006), l'Association des infirmiers et des infirmières du Canada et la Coalition pour une stratégie nationale relative aux produits pharmaceutiques (SNPP) (AIIC 2006, 2008) ainsi que les informateurs clés du projet, ont souligné l'importance de l'informatisation des dossiers de santé dans la pratique multidisciplinaire afin de faciliter le dialogue et le partage d'information entre les divers professionnels de la santé. L'informatisation des dossiers a été amorcée en 2001 par le biais du projet d'*Inforoute* de Santé Canada²⁹¹ et devrait être finalisée à 50 %, d'ici 2010, et à 100 %, d'ici 2016. Les lois existantes sur la protection des renseignements personnels de santé (respect de la vie privée et confidentialité) protégeront les données qui circuleront sur l'*Inforoute*. Le gouvernement fédéral a prévu plusieurs milliards de dollars pour ce projet. Il s'agit de voir comment les résultats des tests génétiques et de PGt seront intégrés dans les DSÉ (Dossiers de santé électronique)²⁹² (Santé Canada 2008). En effet, les tests de PGt pourraient par exemple aider à réaliser l'objectif de vision intégrée que s'est donnée l'*Inforoute* par le biais de la priorité 2 :

Priorité 2 : procurer des avantages supplémentaires reliés à la qualité et à la sécurité en facilitant la prise de décision et la communication tout au long du continuum des soins (p.25).

²⁹¹ Il s'agit d'un réseau national de dossiers de santé électroniques (DSÉ) qui reliera les bureaux de médecins, les hôpitaux et les pharmacies, voir : <http://www.infoway-inforoute.ca/>; consulté le 4 février 2009.

²⁹² Aucune section spécifique n'aborde cet aspect dans la description de la stratégie globale de l'*Inforoute* : « 2015 : l'évolution de la nouvelle génération des soins de la santé » de Santé Canada (2008).

La priorité 2 vise à favoriser une meilleure gestion du système par le biais, entres autres, des deux améliorations suivantes : 1) l'amélioration de la prise de décision au niveau des ordonnances afin de réduire les effets indésirables et les coûts reliés aux médicaments et à l'utilisation excessive de tests diagnostics; 2) l'amélioration de la sécurité des patients de même que la qualité et l'accessibilité aux soins. Pour y arriver, tous les cabinets d'omnipraticiens et de spécialistes devront se doter du système de DSÉ (Santé Canada 2008). La mise en œuvre d'un système de pharmacie va également permettre la communication entre les divers acteurs du système de santé, notamment les médecins, les spécialistes et les pharmaciens afin d'accomplir l'objectif commun d'UOM. Il semble, selon Santé Canada (2008), que ce sera possible seulement d'ici dix ans. Ce délai permettrait d'intégrer la PGT afin de rentabiliser au maximum les objectifs d'UOM et de diminution des coûts prônés à même la priorité 2 de l'*Inforoute*. En somme, cette priorité répond à plusieurs requêtes des informateurs clés; une meilleure utilisation des pharmaciens, la valorisation de la multidisciplinarité et d'un dialogue entre les acteurs du milieu ainsi qu'une harmonisation de la pratique.

Une autre des priorités intéressantes de l'*Inforoute* est la priorité 4 :

Priorité 4 : commencer à promouvoir l'autogestion des soins et la responsabilisation (p.28).

Cette priorité met l'accent sur la participation des patients à leurs soins et sera réalisée par la création de portails Internet qui rendraient disponibles aux patients les données médicales de leur DSÉ, des informations de base et des outils « d'autosoins » (Santé Canada 2008). Ce qui correspond avec la montée de l'individualisme et de la responsabilisation de la santé décrite auparavant. Ces outils ne font que suivre le contexte d'évolution de la médecine, des technologies de l'information et de la société. L'encadré 6 (p.215) expose un exemple de ce genre de portail. Il s'agit d'un outil très intéressant de transfert de connaissances mais également de « surveillance à distance » car cela permet de communiquer avec les patients (forums de discussion, blogues, etc.) par le biais d'Internet.

ENCADRÉ 6 PORTAIL *My CARE*, *Grand River Hospital*, Ontario

Le portail *My CARE* (<https://mycaresource.grandriverhospital.on.ca>) est adopté par plus de 500 personnes atteintes du cancer. Le portail leur permet de planifier leurs rendez-vous, consulter leurs résultats de tests, faire un suivi de leurs traitements, évaluer les risques d'effets secondaires, participer à des groupes de discussions et tenir un journal personnel. Par souci de confidentialité, seul le patient peut rendre disponible à un visiteur externe ses renseignements. Selon l'équipe du *Grand River Hospital*, cette approche procure des avantages enthousiasmants :

“On observe une confiance accrue des patients grâce à l'autosurveillance du traitement/des effets secondaires, un meilleur respect des traitements grâce à plus de transparence et une efficacité opérationnelle supérieure grâce à la prise de rendez-vous en ligne. Outre ces avantages, le portail permet aussi aux cliniciens qui se joignent à une équipe de soins existante de s'informer rapidement des pratiques locales et des patients” (p.27, 2015 : l'évolution de la nouvelle génération des soins de la santé, Santé Canada 2008)

Outre l'*Inforoute*, la Coalition pour la stratégie pharmaceutique nationale suggère que d'autres outils tels que des réseaux et des mécanismes de consultations (télémédecine, téléphone, Internet) ainsi que des forums de discussions avec des experts de plusieurs disciplines sur des enjeux controversés, devraient être mis en place afin de disséminer l'information dans les régions mal desservies (AIIC 2006, Burke 2005). À cet effet, une ressource Internet très intéressante développée en 2006 par l'APhC devrait être mieux connue et exploitée : l'*e-Therapeutics*²⁹³. Ce site consiste : « à fournir, aux professionnels des soins de santé, un accès rapide aux renseignements courants et les plus exacts sur les médicaments afin de choisir la meilleure thérapie ». L'*e-CPS*²⁹⁴, qui fait partie intégrante de ce portail, mentionne l'influence de certains CYPs450 dans les sections du métabolisme et des interactions reliées à un médicament. Une section spécifique concernant les informations de PGt ainsi que la disponibilité de tests de PGt (Québec, Canada) à l'intérieur de l'*e-Therapeutics* serait une valeur ajoutée dans l'aide à la prise de décision quant aux choix d'ordonnance.

²⁹³ Pour l'*e-Therapeutics*+, voir : <https://www.e-therapeutics.ca>; consulté le 4 février 2009.

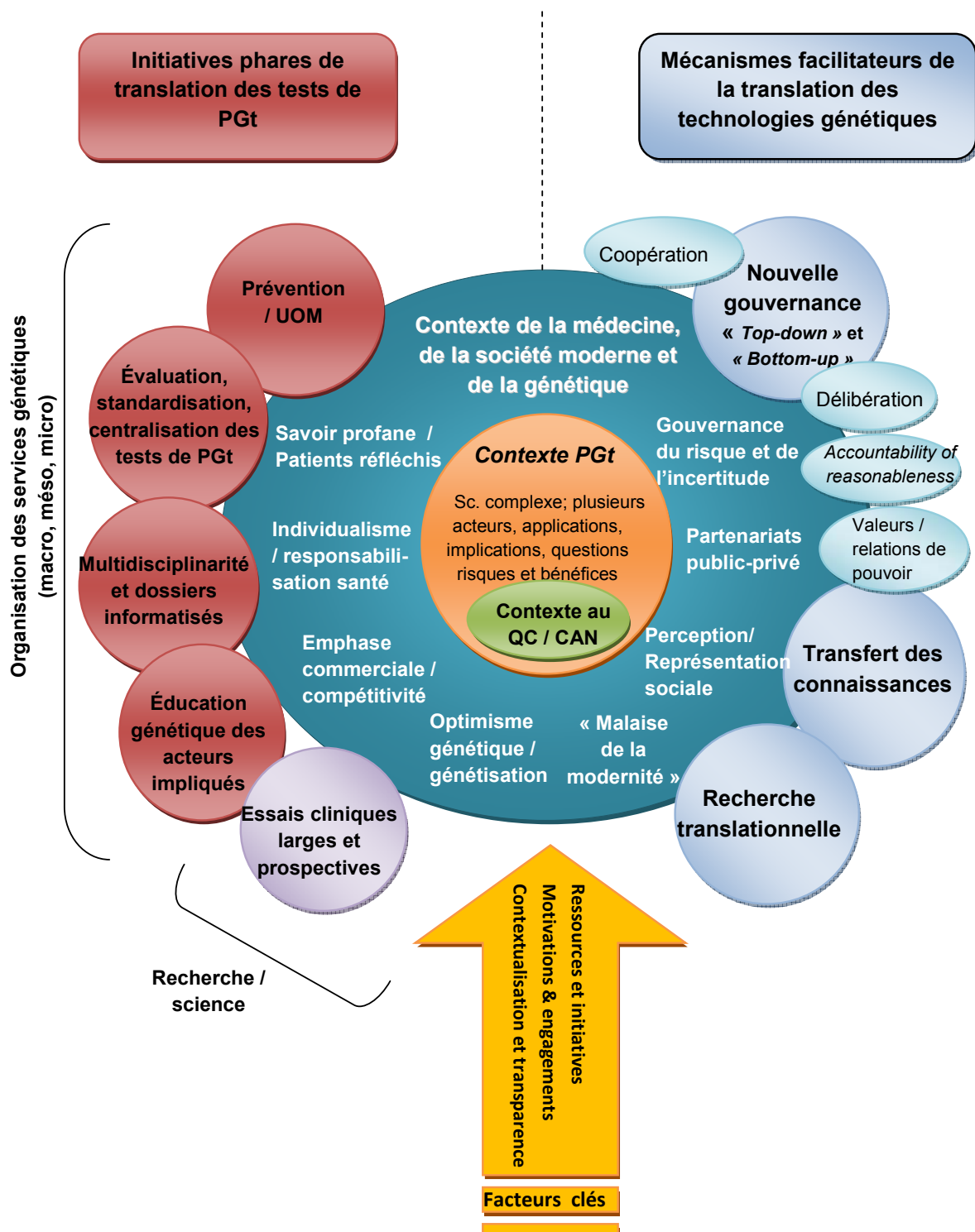
²⁹⁴ Version Internet du Compendium des produits et spécialités thérapeutiques (CPS).

Enfin, ces outils (DSÉ, portails d'autogestions, *e-Therapeutics+*, etc.) deviennent des éléments de support plus que pertinents dans une stratégie de médecine plus préventive et personnalisée telle que celle suggérée par les informateurs clés et la littérature.

La Figure 18 (p. 217) et la synthèse des éléments de la discussion proposée en 4.3 résument les deux parties de ce chapitre. La Figure 18 (p. 217) illustre la complexité de la contextualisation qui se veut tridimensionnelle : 1) le contexte québécois ainsi que canadien et international; 2) le contexte même de la PGt; et 3) le contexte de la médecine et de la génétique dans nos sociétés modernes. Les mécanismes facilitateurs de la translation à développer en tant que structure intégrée sont illustrés à droite de cette contextualisation tridimensionnelle alors qu'à gauche se retrouvent les initiatives globales de translation au niveau de la recherche et de l'organisation des services génétiques quant aux tests de PGt. Les facteurs clés de réussite de la translation sont représentés sous le schéma dans une flèche verticale qui s'assimile à la contextualisation tridimensionnelle.

Figure 18

Schématisation des éléments exposés dans la discussion



4.3. SYNTHÈSE DES ÉLÉMENTS PHARES DE LA DISCUSSION

PARTIE I - Implantation de mécanismes facilitateurs de la translation des technologies génétiques telles que :

- ❖ Nouvelle gouvernance « *Top-down* » et « *Bottom-up* » basée sur :
 - a. L'intérêt public.
 - b. Un dialogue actif et efficient entre des acteurs informés en considérant les relations de pouvoir, les valeurs sous-jacentes au contenu des prises de décision ainsi que les multiples logiques et représentations des acteurs :
 - i. établir une hiérarchie décisionnelle et un arbitrage en fonction d'un équilibre entre « faits-valeurs » et « intérêts-enjeux »;
 - ii. résoudre les conflits par la délibération et le principe de « *Accountability for reasonableness* » (justification des raisonnements derrière les décisions, transparence et flexibilité).
 - c. Un cadre coopératif pour intégrer les acteurs et les citoyens dans la prise de décision :
 - i. considérer toutes les formes de pouvoir qui structurent les activités sociales, économiques et politiques;
 - ii. s'ouvrir à l'intégration du citoyen mais sans qu'il ait une influence directe sur les prises de décisions.
- ❖ Valorisation du transfert des connaissances (KT) :
 - a. Clarifier et uniformiser les définitions de transfert de connaissances au-delà des acteurs et des institutions gouvernementales et paragouvernementales pancanadiennes.
 - b. Décider quelles stratégies de KT, quelles informations doivent être transmises et les meilleurs individus ou institutions pour les transmettre (courroies de transmission ou canaux de communication). Ceci en considérant :
 - i. « les publics » (échange de connaissances entre parties prenantes), leurs représentations et leurs intérêts;

- ii. ce que les informations représentent socialement (lien large « science et société »);
 - iii. la diversité des contextes (apprentissage en contexte spécifique).
 - c. Communiquer la science en termes de « culture et d'entreprise scientifique », et ce, dès l'école primaire.
 - d. Établir des réseaux translationnelle, trans-institutionnelle, transdisciplinaire et multiplier les courroies de transmission pour un même message.
 - e. Communiquer des informations nécessaires (utiles) aux prises de décisions (communication basée sur la démocratie).
 - f. Aller au-delà d'un discours sensationnaliste dans les médias (favoriser les messages informatifs et pondérés afin de favoriser une meilleure compréhension des messages et minimiser les interprétations et les représentations extrémistes).
- ❖ Valorisation de la recherche translationnelle :
- a. Faire évoluer les *agendas* politiques des agences de santé vers la recherche translationnelle (mission plus large de santé publique).
 - b. Équilibrer la disparité des investissements entre les activités de R-D et de translation des innovations au Québec et au Canada (revoir les stratégies des systèmes d'innovation et de S&T du Québec et du Canada).
 - c. Équilibrer la disparité entre « recherche et services cliniques » au niveau provincial.
- ❖ Respect des facteurs clés de réussite des mécanismes facilitateurs :
- a) Contextualisation et transparence.
 - b) Motivations et engagements.
 - c) Ressources et initiatives.

PARTIE II – Mise en place d’initiatives phares pour aider à la translation de la PGt dans le système de santé québécois :

- ❖ Favoriser l’essor de la médecine préventive et personnalisée ainsi que de l’UOM par delà les tests génétiques et de PGt :
 - a. Rattraper le retard accumulé par les services génétiques du système de santé québécois en investissant dans la prévention (penser à long terme).
 - b. Concrétiser des partenariats entre les divers acteurs impliqués dans un regroupement québécois et pancanadien sur la médecine préventive et personnalisée (incluant la PGt), ainsi que la planification d’initiatives dans un Livre blanc (positionnement et plan d’action à long terme).
 - c. Implanter un projet pilote d’UOM au sein du système de santé québécois par le biais de tests de PGt pour une ou des classes de médicaments problématiques; s’inspirer du partenariat Medco-FDA aux États-Unis.
 - d. Entreprendre une réflexion sur l’utilisation de la PGt au sein du Réseau de surveillance continue de l’innocuité et de l’efficacité des médicaments (gouvernement canadien) afin de recueillir des données probantes complémentaires sur l’innocuité et l’efficacité des médicaments commercialisés.
- ❖ Mettre en place l’évaluation externe obligatoire, la centralisation, la standardisation, le remboursement des tests de PGt et le développement de lignes directrices et de standards de pratique associés :
 - a. Établir un système d’évaluation externe obligatoire et spécifique aux tests génétiques et/ou de PGt.
 - b. Centraliser et standardiser la délivrance des tests de PGt dans des centres de référence ou d’excellence qui disposent des infrastructures et des expertises adéquates selon leur(s) spécialité(s) thérapeutique(s).
 - Établir un réseau d’harmonisation et de standardisation basé sur le modèle de *l’EuroGentest Network of Excellence*.
 - Collaboration entre les paliers du gouvernement au niveau de l’harmonisation des tests génétiques et de PGt.

- c. Déterminer les rôles et un plan de partage des tâches et des responsabilités des groupes de professionnels impliqués dans la délivrance des tests de PGt (équipe d'experts de plusieurs disciplines).
 - d. Développer des plans de couvertures et de remboursements attrayants afin d'équilibrer « réglementation et motivation ».
 - e. Établir une liste de médicaments commercialisés pour lesquels les agences de santé et experts du milieu voudraient voir des tests de PGt se développer dans un objectif d'UOM.
 - Réétiquetage de ces médicaments.
 - Réfléchir à une réglementation des « prescriptions hors indications » pour ces médicaments.
- ❖ Déployer des programmes de financement public-privé en collaboration internationale afin de permettre le déroulement d'études cliniques larges et prospectives :
- a. Rendre disponible au public (« *open-access* ») les données probantes (corrélations génotypes-phénotypes) sur les tests de PGt afin de favoriser leur évaluation et leur intégration dans les standards de pratique.
 - b. Collaborer (ou développer) à des initiatives semblables à *l'International Serious Adverse Consortium* (SAEC).
 - Capitaliser sur les capacités du Québec : système de santé public et universel, recherche clinique de grande qualité, infrastructures de pointe, chercheurs de renommée, réseaux de patients favorisant la collection de larges cohortes, biobanques disponibles pour l'entreposage des données et P3G (consortium international d'harmonisation de partage et de transfert de données de plusieurs biobanques).
- ❖ Développer des programmes et des outils d'éducation et de sensibilisation pour les acteurs impliqués (professionnels de la santé, décideurs, législateurs, population, etc.) à l'intérieur d'une stratégie de transfert de connaissances.
- a. Engager des partenariats public-privé afin de délivrer des initiatives d'éducation en génétique.

- b. Adapter les guides et le matériel de formation continue déjà développés par exemple au Royaume-Uni et aux États-Unis pour les professionnels de la santé.
- c. Promouvoir la mise en place d'outils d'aide à la décision pour les professionnels de la santé.
- d. Capitaliser sur les équipes formées d'experts de plusieurs disciplines pour transmettre l'expertise entre les professionnels de la santé.
- e. Intégrer les données de PGt dans les DSÉ de l'*Inforoute* de Santé Canada et exploiter le portail *e-Therapeutics+* de l'APhC sur les médicaments afin de favoriser la circulation d'information reliée à la PGt.

CONCLUSION

Depuis le PGH, l'optimisme sur l'arrivée de plusieurs technologies génétiques dans la pratique clinique a eu pour effet de créer des attentes, souvent illusoires et impossibles à combler. Pour ce qui est de la PGt, plusieurs barrières scientifiques, législatives, professionnelles et des questions éthiques non résolues font en sorte que les attentes tant médiatisée envers la concrétisation de la médecine personnalisée demeurent inaccomplies, autant à l'international qu'au Québec. Les objectifs de cette thèse étaient d'ailleurs de mettre en perspective les espoirs véhiculés dans les discours de différentes sources documentaires (n=167), dont les médias (presse populaire et magazines), les journaux professionnels (pharmacie et médecine) et les publications gouvernementales et paragouvernementales du Québec et du Canada (1990-2005), et la réalité du contexte québécois quant à l'utilisation et la translation des tests de PGt, telle que décrite par des experts québécois (n=19). Ceci afin d'orienter la réflexion quant au développement de mécanismes de translation et de politiques associées. Les résultats ont effectivement permis de constater que les discours des sources documentaires analysées sont majoritairement optimistes (p.ex. « *Genohype* » : avantages / espoirs) et les attentes sont élevées envers la PGt et la médecine personnalisée. En effet, selon ces discours, la concrétisation de la médecine personnalisée se fera par l'arrivée de la PGt, dans un futur proche, et bouleversera complètement la médecine actuelle. Ainsi, aucune barrière ne semble freiner cette arrivée. Il y a bien quelques discours pessimistes (« *Génomythe* » : scepticismes / risques) mais ceux-ci dépeignent habituellement les risques associés à la génétique, de façon globale.

Cependant, les informateurs clés interviewés ont un discours différents. Par exemple, il ne s'agit pas de la concrétisation de la médecine personnalisée mais de l'utilisation d'un outil de gestion thérapeutique (les tests de PGt) pour lesquels beaucoup reste à prouver et dont l'arrivée sera progressive et non révolutionnaire, compte tenu des nombreux obstacles à résoudre. En effet, plusieurs barrières de translation existent dans la pratique québécoise selon ces informateurs. Notamment, certaines des barrières identifiées dans la littérature internationale (chapitre 1) telles que le manque de données probantes, d'évaluation et de réglementation de la PGt ainsi que le manque de connaissances en génétique des médecins généralistes, des décideurs et de la population. S'ajoutent, dans le contexte québécois, des tensions et un

manque de dialogue entre certains groupes d'acteurs, ainsi qu'un dysfonctionnement organisationnel quant au développement, à l'utilisation et à l'accès des tests de PGt dans le milieu hospitalier (p. ex. non standardisation, non centralisation et non complémentarité des tests). Enfin, l'absence de mécanismes (réglementation et ressources) de translation des innovations fait en sorte que les investissements massifs en recherche génomique ne se rendent pas à la clinique. Or, la « réalité du terrain » est loin de ce qui est véhiculé dans les médias et les journaux professionnels. Néanmoins, ces sources d'informations sont captées par plusieurs acteurs, qui n'ont pas, de toute évidence, les « bonnes » informations pour prendre une décision éclairée sur cette nouvelle technologie.

Ainsi, la PGt a-t-elle été surévaluée ou s'agit-il d'un délai normal de translation? Un peu des deux. Nous sommes depuis quelques années à tempérer le « *Genohype* » et à décrire les barrières de translation, du moins, dans la littérature internationale. Ceci devait arriver, le « *Genohype* » ne véhicule pas un portrait réaliste de la situation. Il faut maintenant aller plus loin et concrètement préparer le terrain pour accueillir les innovations issues de la recherche génétique-génomique. Pourquoi serait-il impossible de maintenir un positionnement international en génomique tout en faisant profiter la population canadienne des résultats de ces investissements? L'amélioration de la santé des populations n'est-il pas le but ultime de la recherche? Pour réussir un tel but, il faut revoir la gouvernance des systèmes d'innovation du Québec et du Canada afin d'équilibrer recherche et translation. Bien que nous ayons encore quelques années devant nous comme l'arrivée de la médecine personnalisée a été révisée à 2020-2025 (The Royal Society 2005), il faut s'activer dès maintenant. Des pressions s'exercent déjà sur les systèmes de santé en faveur de l'intégration rapide des technologies génétiques médicales (APOGÉE-Net 2007). Il n'est plus possible d'être proactif, mais il est essentiel de bien planifier les actions à initier et de développer un modèle de translation réfléchi, efficient et stratégique. Profitons de ce délai pour sortir de l'impasse du milieu d'accueil et reprendre les retards accumulés au niveau des services génétiques. Le message clé est de capitaliser sur nos atouts (chercheurs de renommée internationale, infrastructures de pointe, investissements massifs dans la recherche génomique, partenariats internationaux, système de santé public, etc.). Si non proactifs, soyons prêts et inventifs. Il faut assurer un *leadership* quant à l'accès des retombées « cliniquement

utiles » de la recherche génomique. La forme des systèmes de santé de 2020 dépendra largement des décisions prises maintenant, dont celle de se doter d'un système de santé tourné vers l'avenir, le préventif, le « plus personnalisé » et l'utilisation optimale du médicament (UOM).

Mais il ne faut pas se le cacher, les défis sont nombreux. Tel que Teutsch (2005) le mentionne : « *Clearly, we need more effective strategies to close the gap, but this effort is not a zero sum game* » (p.487). Au niveau de la PGt, les barrières sont multiples, les initiatives à mettre en œuvre également. La complexité de la PGt, la quantité et la diversité des acteurs, des applications de la PGt et des barrières de translation, nécessitent la mise en place d'une stratégie à plusieurs niveaux décisionnels et organisationnels (macro, méso, micro). L'approche doit être pluraliste avec des engagements au niveau du développement de politiques et de réflexions stratégiques afin d'établir des priorités et un plan d'action. Une stratégie provinciale et nationale est donc nécessaire afin de justifier et définir, par le biais de consensus, les initiatives à prioriser ainsi que les motivations et les ressources à mettre en œuvre pour y arriver. Mais également afin de planifier, de développer et de coordonner la gestion des actions réalisables et stratégiques. Il faut, à la fois considérer la conjoncture internationale car certains pays positionnent déjà la PGt dans leur agenda politique, mais également le contexte national, provincial et local ainsi que le contexte de la médecine moderne. Cette stratégie doit être publiée sous forme d'un Livre blanc en y intégrant les possibilités et les besoins actuels et futurs. Un tel plan doit être le fruit d'un dialogue et d'une délibération entre les multiples acteurs impliqués ou affectés par la PGt ; par exemple, dans une entité semblable à la *Personalized Medicine Coalition* (PMC), dont la mission est de trouver consensus sur l'établissement de politiques, de promouvoir la médecine personnalisée par le biais du transfert de connaissances et d'aider à sa translation dans la pratique. Cette entité, lieu de partenariats stratégiques et de multidisciplinarité, devrait pouvoir coordonner les efforts et les actions à un niveau local, provincial et national, tout en s'imprégnant de l'international, et ainsi émettre des avis et des directives afin d'orienter les décisions, mais également mettre en œuvre des recommandations. Cette entité répondrait au besoin urgent « de se comprendre » et d'entamer un dialogue actif et efficient entre les divers acteurs sous une nouvelle gouvernance coopérative « *Top-down et Bottom-up* » de la génomique. Un tel

dialogue nécessite de considérer les relations de pouvoir, les valeurs sous-jacentes au contenu des prises de décision ainsi que les multiples logiques et perceptions des acteurs bien informés sur les perspectives et les implications de la PGt. Cette entité serait donc au cœur d'une stratégie de transfert de connaissances qui prendrait en compte « les publics », leurs représentations et leurs intérêts, la diversité des contextes et le lien large entre « science - société - politique ». Un lien des plus importants car la question d'intégrer une technologie génétique dans un système de santé relève d'une réflexion plus large sur le rôle que la génétique doit jouer dans une culture, une économie, une société (Giacomini 2003). Éloignons-nous de la « *Science Alien* », du « *Genohype* » et du « *Génomythe* », réajustons « promesses et craintes » et rapprochons les discours de ce qu'est réellement la PGt. La transmission de messages informatifs et pondérés sur la réalité des possibilités, des enjeux et du contexte de la PGt permettra « aux publics » de prendre des décisions éclairées sur ce qu'ils veulent en termes de médecine. Teutsch (2005) souligne:

“A shift toward an hybrid system that includes societal goals as part of the business strategy would require a major cultural transformation, but such a shift may, in the long run, be better for both investors and society” (p.486).

Sans une gouvernance plus appropriée des systèmes d'innovation et sans stratégies de translation et de transfert de connaissances, la PGt et les services génétiques vont continuer de se développer aléatoirement, sans aucune vision stratégique, selon l'attitude de certains acteurs en place et en réponse aux pressions et aux attentes résultant du battage médiatique. Dans une perspective canadienne et dans le but de développer une stratégie globale, des études à plus grande échelle au Québec et au Canada seraient nécessaires. Comme les données pour cette thèse ont été récoltées en 2005-2006, ceci permettrait de voir l'évolution des perceptions, cinq ans plus tard. Des sondages électroniques ou téléphoniques, ajoutés à des entretiens en profondeur et des analyses documentaires, favoriseraient l'accès à un plus grand échantillon d'acteurs en incluant des médecins généralistes, des patients et des représentants du public (méthodologie quantitative et qualitative). Ces études pourraient être répétées avec la PGt, utilisée en clinique ainsi qu'en R-D. Ainsi toutes

les étapes de translation seraient couvertes : R-D-commercialisation (étape précoce, stade 1); entrée dans le système de santé (étape 1, stade 2); adoption et diffusion dans les milieux professionnels et la population (étape 2, stade 2). Des études de cas avec la PGt et d'autres technologies génétiques pouvant participer au développement d'une médecine plus préventive et personnalisée devraient aussi être réalisées et comparées. Ces études devraient associer des chercheurs de diverses disciplines : p.ex. l'ETS, la politique et la santé publique, l'administration de la santé, la sociologie, l'économie, l'éthique et le droit. Ces études devraient être planifiées à l'intérieur même d'une stratégie de recherche translationnelle. Parallèlement, la mise sur pied d'un projet pilote d'UOM pour des classes thérapeutiques problématiques, par le biais de tests de PGt (validés et coût-efficaces), serait important pour préparer concrètement le milieu d'accueil.

Toutes ces études sont d'une grande importance. Elles permettront d'outiller les divers acteurs impliqués et de prévoir ou résoudre les diverses barrières de translation. Il s'agit ainsi de dessiner la route à prendre pour que les technologies génétiques les plus efficaces et utiles aient le meilleur impact pour la santé des populations. Il faut aller vers l'avant, prudemment mais sûrement, en toute connaissance de cause. Il ne s'agit plus de changer de paradigme, il s'agit de se préparer, de dialoguer et de se positionner dans ce qui sera l'avenir de la médecine. Tel que Ioannidis (2006) le mentionne :

“Evolution and translation research findings does not have to be a roundtrip journey from the bench to nowhere (p. e36)”.

BIBLIOGRAPHIE

- Abelson J. et Eyles J. (2002, juillet). *Participation du public et rôle du citoyen dans la gouvernance du système de santé canadien*. Étude no 7. Commission sur l'avenir des soins de santé au Canada. 24p. Disponible : <http://dsp-psd.communication.gc.ca/Collection/CP32-79-7-2002F.pdf>; consulté le 30 mars 2009.
- Abrahams E., Ginsburg GS. and Silver M. (2005). The Personalized Medicine Coalition. Goals and Strategies. *Am J Pharmacogenomics*. 5(6), 345-355.
- ACSS (Académie canadienne des sciences de la santé). (2009, January). *Making an impact: A preferred framework and indicators to measure returns on investment in health research*. Ottawa, Ontario, Canada. 134p. Disponible : http://www.cahs-acss.ca/e/pdfs/ROI_FullReport.pdf; consulté le 30 mars 2009.
- Adair A., Hyde-Lay R., Einsiedel E., et al. (2009). Technology assessment and resource allocation for predictive genetic testing: A study of the perspectives of Canadian genetic health care providers. *BMC Medical Ethics* 10(6). 1-6.
- AETNA. (2008). Pharmacogenetic testing. *Clinical Policy Bulletin* (no 0715). Aetna Inc. Disponible : http://www.aetna.com/cpb/medical/data/700_799/0715.html; consulté le 20 juin 2008.
- AIIC (Association des infirmières et infirmiers du Canada). (2006, juillet). *Cadre d'une stratégie pharmaceutique canadienne*. Déclaration de la Coalition pour une stratégie pharmaceutique canadienne. 4p. Disponible : http://www.cna-aiic.ca/cna/documents/pdf/publications/Framework_Pharm_Strategy_f.pdf; consulté le 12 juin 2008.
- AIIC. (2008, 27 mai). *Examen du plan décennal pour consolider les soins de santé*. Chambre des communes. Comité permanent de la santé. Ottawa, Ontario, Canada. 7p. Disponible : http://www.cna-aiic.ca/CNA/documents/pdf/publications/Review_10_Year_Plan_f.pdf; consulté le 12 juin 2008.
- Akhtar S. (2002, March 2). Pharmacogenomics: are pharmacists ready for genotyped prescribing? *The Pharmaceutical Journal*. 268, 296-299.
- Allingham-Hawkins DJ. (2008, October). Genetic testing: More validation is needed. *Drug Benefit Trends*. 381.
- Almarsdóttir AB., Björnsdóttir I. and Traulsen JM. (2005, February). A lay prescription for tailor-made drugs--focus group reflections on pharmacogenomics. *Health Policy*. 71(2), 233-241.

- Altman RB. and Klein TE. (2002). Challenges for Biomedical Informatics and Pharmacogenomics. *Annual Review of Pharmacological Toxicology*. 42, 113-133.
- Amstrong R., Waters E., Roberts H., et al. (2006). The role and theoretical evolution of knowledge translation and exchange in public health. *Journal of Public Health*. 28(4), 384-389.
- APhC (Associations des pharmaciens du Canada). (2007, août). *Énoncé pour pharmacien prescripteur*. 3p. Disponible : http://www.pharmacists.ca/content/about_cpha/who_we_are/policy_position/policy.cfm?policy_id=37; consulté le 12 juin 2008.
- APhC. (2001, mars). *Soins de santé, utilisation optimale de la pharmacothérapie et rôle du pharmacien*. Présentation au comité sénatorial permanent des affaires sociales, de la science et de la technologie. 15p. Disponible : http://www.pharmacists.ca/content/about_cpha/Whats_Happening/Government_Affairs/pdf/SenateBrief-French-March01.pdf; consulté le 12 juin 2008.
- Arrow KJ. (1974). *The Limits of Organization*. Norton, New York, USA.
- Atuah KN., Hughes D. and Pirmohamed M. (2004). Clinical Pharmacology: special safety considerations in drug development and pharmacovigilance. *Drug Safety*. 27(8), 535-554.
- Banken R., Beauchamp S., Davignon LA. et al. (2007, June 19) *Context-informed evidence-based HTA: From science to decision making*. AETMIS. HTAi 2007 Conference (2007, June 18-20): HTA for Evidence – Based Public Health. Barcelona, Spain. Disponible : <http://www.aetmis.gouv.qc.ca/site/download.php?f=1f0969496e1d429ae4971be5e2bd2f79>; consulté le 25 mars 2008.
- Bates BR. (2005a, January) Public culture and public understanding of genetics: A focus group study. *Public Understanding of Science*. 14(1), 47-65.
- Bates BR., Lynch JA., Bevan JL. et al. (2005b). Warranted concerns, warranted outlooks: a focus group study of public understanding of genetic research. *Social Science and Medicine*. 60, 331-344.
- Bhathena A. and Spear BB. (2008). Pharmacogenetics: improving drug and dose selection. *Current Opinion in Pharmacology*. 8(5), 639-646.
- Beauchamp S., Blancquaert I., Andermann A. et al. (2007, June 18). *Using qualitative methods to support policy-making: The case of population-based genetic screening*. AETMIS. HTAi 2007 Conference (2007, June 18-20) : HTA for Evidence – Based Public Health. Barcelona, Spain. Disponible : <http://www.aetmis.gouv.qc.ca/site/download.php?f=1f0969496e1d429ae4971be5e2bd2f79>; consulté le 25 mars 2008.

- Beck U. (1992). *Risk Society, Towards a New Modernity*. Sage Publications. London, UK. 260p.
- Beitelshees AL. and McLeod HL. (2006). Applying pharmacogenomics to enhance the use of biomarkers for drug effect and drug safety. *Trends in Pharmacological Sciences*. 27(9), 498-502.
- Bellingham C. (2003, April 12). How genetics could change pharmacy. *The Pharmaceutical Journal*. 270, 508-509.
- Biospace. (2006 May 2). *DrugMEt Pharmacogenetics Product Achieves CE Mark For IVD Use*. Kuopio, Finland, and San Diego, Press Release Newswire. Disponible : http://www.biospace.com/news_story.aspx?NewsEntityId=17221 ; consulté le 14 juillet 2008.
- BiotechEast. (2008, August 19). *PharmiGene receives regulatory approval for test assessing risk of adverse drug reaction to Carbamazepine*. Taiwan, Press release, PharmiGene Inc. Disponible : <http://www.biotecheast.com/modules.php?op=modload&name=News&file=article&sid=1892>; consulté le 14 septembre 2008.
- Blancquaert I., Cleret de Langavant G., Bouchard L., et al. (2001). Oversight Mechanisms for Technology Transfer in Molecular Genetics Meeting the Challenge. *Canadian Journal of Policy Research* (ISUMA). 2(3), 95-101.
- Blancquaert I. (2000). Availability of Genetic Services: Implementation and Policy Issues. *Community Genetics*. 3, 179-183.
- Bouffard C. (2000). Le développement des pratiques de la génétique médicale et la construction des normes bioéthiques. *Anthropologie et société*. (24)2, 73-90.
- Boutin-Ganache I. (2006). *Recherche en santé humaine, génétique et génomique au Québec : les normativités implicites de la communauté scientifique et l'élargissement de l'éthique de la recherche*. Thèse (Ph. D.) - Université de Montréal.
- Bower J. (2002). Matching technology push to market pull: strategic choices and the academic spinout firm. *International Journal of Entrepreneurship and Innovation Management*. 2(4-5), 339-353.
- Brazell C., Freeman A. and Mosteller M. (2002). Maximizing the value of medicines by including pharmacogenetic research in drug development and surveillance. Review. *Br J Clin Pharmacol*. 53, 224-231.
- Breckenridge A., Lindpaintner K., Lipton P., et al. (2004, September). Pharmacogenetics: ethical problems and solutions. *Nat Rev Genet*. 5(9), 676-680.
- Brock TP., Faulkner CM., Williams DM. et al. (2002, April). Continuing-education programs in pharmacogenomics for pharmacists. *Am J Health Syst Pharm*. 59, 722-725.

- Bubela TM. and Cauldfield T. (2004, April 27). Do the print media “hype” genetic research? A comparison of newspaper stories and peer-reviewed research papers. *Canadian Medical Association Journal (CMAJ)*. 170(9), 1399-1407.
- Bubela TM. (2006, November). Science communication in transition: genomics hype, public engagement, education and commercialisation pressures. *Clin Genet*. 70(5), 445-450.
- Bucchi M. (1998). *Science and the Media*. Routledge, London, UK. 195p.
- Buchanan A., Califano A., Kahn J., et al. (2002). Pharmacogenetics: Ethical issues and policy options. *Kennedy Institute of Ethics Journal*. 12(1), 1-15.
- Burgess MM. (2003). *What differences does public consultation make to ethics?* Electronic working paper series (no DEG003). W. Maurice Young Centre for Applied Ethics. University of British Columbia, Canada. 18p. Disponible : <http://www.ethics.ubc.ca/workingpapers/deg/deg003.pdf>; consulté le 14 février 2008.
- Burke W. (2009, January). Clinical validity and clinical utility of genetic tests. *Current Protocole in Human Genetics*. Chapter 9, Unit 9.15.
- Burke W., Holland S., Kuszler P., et al. (2008, March). Translational genomics: Seeking a shared vision of benefit. *American Journal of Bioethics*. 8(3), 54-56.
- Burke W. (2005, October). Contributions of public health to genetics education for health care professionals. *Health Educ Behav*. 32(5), 668-675.
- Burke W. and Zimmern RL. (2004a, December). Ensuring the appropriate use of genetic tests. *Nat Rev Genet*. 5(12), 955-959.
- Burke W. (2004b). Genetic testing in primary care. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 5, 1-14.
- Burke W., Atkins D., Gwinn M., et al. (2002a, August 15). Genetic test evaluation: information needs of clinicians, policy makers, and the public. *Am J Epidemiol*. 156(4), 311-318.
- Burke W. and Emery J. (2002b, July). Genetics education for primary-care provider. *Nature Review Genetics*. 3, 561-566.
- Burton H. and Shuttleworth A. (2003, January 18). Genetic education for pharmacists. *The Pharmaceutical Journal*. 270, 84-85.
- CAC (Conseil des académies canadiennes). (2006). *L'État de la science et de la technologie au Canada*. Conseil des académies canadiennes, Ottawa, Ontario, Canada. 45p.
- Calnan M. and Williams SJ. (2004). Chap 1 : Modern medicine and lay populace : theoretical perspectives and methodological issues. (p.2-48). *In* : Part I –

- Introduction. *Modern Medicine: lay perspectives and experiences*. UCL Press, London, UK. 265p.
- Calnan M., Wainwright D., Glasner P., et al.(2006). 'Medicine's next goldmine?' The implications of new genetic health technologies for the health service. *Med Health Care Philos.* 9(1), 33-41.
- Carlson RJ. (2009). The disruptive nature of personalized medicine technologies: implications for the health care system. *Public Health Genomics.* 12(3), 180-184.
- Cassidy v. Smithkline Beecham. (Pa.Chester County Dec. 14, 1999). No. 99-10423.
- Cascorbi I., Paul M. and Kroemer HK. (2004, October 1st). Pharmacogenomics of heart failure -- focus on drug disposition and action. *Cardiovasc Res.* 64(1), 32-39.
- Cascorbi I. (2006, March 15). Genetic basis of toxic reactions to drugs and chemicals. *Toxicology letters.* 162(1), 16-28.
- Caulfield T. and Bubela TM. (2004). Media representations of genetic discoveries: Hype in the headlines? *Health Law Review.* 12(2), 53-61.
- Caulfield T. (2005, December). Popular media, biotechnology, and the "cycle of hype". *Houston Journal of Health Law & Policy.* 5(2), 213-233.
- Caultard T. (2004, 19 mai). *Le battage médiatique entourant la génétique*. Forums publics dans le cadre de l'exposition : Le génie du génome à Winnipeg, Manitoba, Canada. Disponible : http://www.nature.ca/genome/06/062/0626/0626_11_f.cfm; consulté le 30 juin 2008.
- CCN (Conseil canadien des normes). (2008, décembre). *Programme d'accréditation des laboratoires – Canada (PALCAN)*. CAN-P-1570. 28p. Disponible : http://www.scc.ca/Asset/iu_files/criteria/1570_f.pdf; consulté le 14 février 2008.
- Cerroni A. (2007, December). Individuals, knowledge and governance in the 21st-century society. *Journal of Science Communication.* 6(4), 1-9.
- Chotos H. (2001, Février 26). Examen du système de santé au Québec (La Commission Claire). Bibliothèque du parlement du Québec (PRB- 0037F). Gouvernement du Canada. Disponible : <http://dsp-psd.tpsgc.gc.ca/Collection-R/LoPBdP/BP/prb0037-f.htm>; consulté le 4 février 2009.
- CIGNA. (2008, June 15). *CIGNA HealthCare Coverage Position (no 0381). Drug Metabolizing Enzyme Genotyping Systems*. 10p. Disponible : http://www.cigna.com/customer_care/healthcare_professional/coverage_positions/medical/mm_0381_coveragepositioncriteria_AmpliChip.pdf; consulté le 20 juin 2008.

- CIHR. (2006). *Knowledge translation strategy 2004-2009: Innovation in action*. Disponible : <http://www.cihr-irsc.gc.ca/e/26574.html>; consulté le 16 décembre 2008.
- Clemerson JP., Payne K., Bissell P. et al. (2006). Pharmacogenetics, the next challenge for pharmacy. *Pharm World Sci.* 28(3), 126-130.
- Cleret de Langavant G. (2007, 31 mai). *L'éthique et la décision politique. - Aux grands maux les grands remèdes*. Conférence, Société canadienne de bioéthique : L'éthique c'est important. Toronto, Ontario, Canada. Disponible : http://www.csbe.gouv.gc.ca/fileadmin/www/Conferences/CSBE_Ethique2007.pdf; consulté le 17 novembre 2008.
- Cleret de Langavant. (2006, July 2). *Bringing evidence to the word of policy making: Bioethics as midwifery*. AETMIS. HTAi 2006 Conference (2006, July 2-5) : Ethics and health technology assessment. Adelaide, Australia.
- Coats AJS. (2000). Pharmacogenomics: Hope or Hype? *International Journal of Cardiology.* 76, 1-2 Editorial.
- Coleman S. and Gotze J. (2001). *Bowling together: Online public engagement in policy deliberation*. Report. BT. Hansard Society. London, UK. 48p. Disponible: <http://www.bowlingtogether.net/bowlingtogether.pdf>; consulté le 15 juillet 2008.
- Collins CD., Purohit S., Podolsky RH., et al. (2006, November). The application of genomic and proteomic technologies, in predictive, preventive and personalized medicine. *Vascular Pharmacology.* 45(5), 258-267.
- Collins FS. and McKusick V. (2001). Implications of the human genome project for medical science. *JAMA.* 285, 540-544.
- Compagni A., Bartoli S., Buehrlen B., et al. (2008, Summer). Avoiding adverse drug reactions by pharmacogenetic testing: a systematic review of the economic evidence in the case of TPMT and AZA-induced side effects. *Int J Technol Assess Health Care.* 24(3), 294-302.
- Condit CM. (2001, October). What is public opinion about genetics. *Nature Reviews Genetics* 2. 811-815.
- Conrad P. (2002). Chap. 6 : A mirage of gene. (p.76-87). Nettleton S. and Gustafsson U. (eds) In : *The sociology of Health and Illness reader*. Polity Press, Cambridge, UK. 396p.
- Conrad P. (2001). Genetic optimism: Framing genes and mental illness in the news. *Culture, Medicine and Psychiatry.* 25(2), 225-247.
- Conrad P. and Weindberg D. (1996). Has the gene for alcoholism been discovered three times since 1980? A news media analysis. *Perfect Soc Problems.* 8, 3-25.

- Conseil Canadien de la Santé. (2006, juillet). *Au-delà des bonnes intentions : accélérer le dossier de santé électronique au Canada*. Résumé d'une conférence tenue les 11 et 12 juin 2006 à Montebello (Québec). 11p. Disponible : http://www.healthcouncilcanada.ca/docs/papers/2006/infoway_FR.pdf; consulté le 15 décembre 2008.
- Contopoulos-loannidis DG., Ntzani E. and Ioannidis JP. (2003, April 13). Translation of highly promising basic science research into clinical applications. *Am J Med.* 114(6), 477-484.
- Cook-Degan R. (2009, January 30th). *Aligning incentives between saving lives and making money*. Duke Institute for Genome sciences and policy. Presentation at the conference GRID: The commercialization of Genomic research in Canada. Université de Montréal. Génome Québec. Montréal, Québec, Canada. 12p.
- Costa T. (2003, March). The human Genome Project and the media. Case study: The relation between genetics and the media. *Journal of Science Communication.* 2(1), 1-20.
- CSBE (Conseil de la santé du bien-être). (2003). *L'information génétique et l'accès à l'information des chercheurs : il est urgent de protéger la population*. Mémoire du CSBE. Bibliothèque nationale du Québec. Gouvernement du Québec. 40p. Disponible : www.priv.gc.ca/information/02_05_11_f.pdf; consulté 12 juin 2008.
- CST (Conseil de la science et de la technologie). (2006). *La gouvernance du système québécois d'innovation*. Mémoire présenté au MDEIE, 2006-2007. Gouvernement du Québec. 53p.
- Curry SP. (2008, February). Translational science: past, present, and future. *BioTechniques.* 44(2), ii-viii.
- Daar AS. and Singer PA. (2005, March). Pharmacogenetics and geographical ancestry: implications for drug development and global health. *Nat Rev Genet.* 6(3), 241-246.
- Daniels N., Teagarden JR. and Sabin JE. (2003). An ethical template for pharmacy benefits. *Health Affairs.* (Millwood). 22(1), 125-137.
- Denzin N. and Lincoln YS. (1994). *Handbook of Qualitative Research*. Sage Publications Inc. Thousand Oaks, California, USA. 1154p.
- Dervieux T. and Bala MV. (2006). Overview of the pharmacoeconomics of pharmacogenetics. *Pharmacogenomics.* 7(8), 1175-1184.
- Deschênes, M. (2005). *Encadrement normative de la mise en marché des tests génétiques*. Droit, Biotechnologie et société. Les Éditions Thémis. Faculté De Droit. Université de Montréal, Montréal. Québec, Canada. 198p.

- Deverka PA. and McLeod HL. (2008, August). Harnessing economic drivers for successful clinical implementation of pharmacogenetic testing. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 84(2), 191-193.
- Drummond MF., O'Brien BJ., Stoddart GL., et al. (1998). Méthodes d'évaluation économique des programmes de santé. 2^e édition. Éd. Économica, Paris, France, Europe. 331p.
- Ducharme D. (2003). *Débat sur la génétique humaine au Québec : représentations et imaginaires sociaux*. Éditions Hurtubise. Montréal, Québec, Canada. 281p.
- Dukys N. (2007a). *Towards a definition of translational science*. Electronic Working Papers Series (GELS002). W. Maurice Young Centre for Applied Ethics. University of British Columbia, Canada. 13p. Disponible : www.gels.ethics.ubc.ca; consulté le 31 mars 2008.
- Dukys N. (2007b). *Comparative analysis of Science policy in Canada and the United Kingdom: A comparison of third stream initiatives*. Electronic Working Papers Series (GELS003). W. Maurice Young Centre for Applied Ethics. University of British Columbia, Canada. 13p. Disponible : www.gels.ethics.ubc.ca; consulté le 31 mars 2008.
- Énoncé des politiques des trois conseils canadiens. (1998). (IRSC, CRSH et CRSNG). Disponible : <http://www.pre.ethics.gc.ca/fra/policy-politique/tcps-epc/introduction/>; consulté le 25 mars 2008.
- Dyer O. (2004, June 12). GlaxoSmithKline faces US lawsuit over concealment of trial results. *BMJ*. 328(7453), 1395.
- Égalité N., Ozdemir V. and Godard B. (2007, September). Pharmacogenomics research involving racial classification: qualitative research findings on researchers' views, perceptions and attitudes towards socioethical responsibilities. *Pharmacogenomics*. 8(9), 1115-1126.
- Einsiedel EF. (2006). The challenges of translating genomic knowledge. *Clinical Genetics*. 70, 433-437.
- EMA (The European Medicines Agencies). (2008, April 24). *Mandate, objectives and rules of procedure for the CHMP pharmacogenomics working party*. EMA. London, UK. 6p. Disponible : <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/pharmacogenetics/pgwpmmandate.pdf>; consulté le 5 février 2009.
- EMA. (2005, March 4). *Road Map to 2010: Preparing the Ground for the Future*. EMA. London, UK. 68p. Disponible : <http://www.emea.europa.eu/pdfs/general/direct/directory/3416303enF.pdf>; consulté le 5 février 2009.
- EMA. (2004, July). *Understanding the terminology used in pharmacogenetics*. Guidance. EMA. London, UK. 4p. Disponible : <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/pharmacogenetics/384204en.pdf> ;

consulté le 3 février 2008.

- EMA. (2002, November). *Position Papers on terminology in pharmacogenetics*. Guidance. Committee for proprietary medicinal products (CPMP). EMA, London, UK. 7p. Disponible : <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pp/307001en.pdf>; consulté le 3 février 2008.
- Ensom MHH., Chang TKH. and Patel P. (2001). Pharmacogenetics: the therapeutic drug monitoring of the future? *Clin Pharmacokinet.* 40(11), 783-802.
- Entman RM. (1993). Framing: Toward clarification of a fractured paradigm. *Journal of Communication.* 43(4), 1-58.
- EPPOSI-ESHG. (2004, March). *Pharmacogenetics: Technical, Social, Legal and Ethical Issues*. Workshop Report. European Commission. 62p.
- Epps PG. (2003). Policy before practice: genetic discrimination reviews. *Am J Pharmacogenomics.* 3(6), 405-418.
- Ericson RV. and Stehr N. (2000) (eds) *The Ungovernability of Modern Societies: States, Democracies, Markets, Participation, and Citizens.* (p3-25). In : *Governing modern societies*. University of Toronto Press. Toronto, Ontario, Canada. 304p.
- ESRC (Economic and Social Research Council). Hargreaves I., Lewis J. and Spears T. (eds) (2003) *Toward a better map. Science, the public and the media.* 64p. Disponible : http://www.esrc.ac.uk/ESRCInfoCentre/Images/Mapdocfinal_tcm6-5505.pdf; consulté le 4 février 2009.
- ESRC. Hargreaves I. and Ferguson G. (2000). *Who's Misunderstanding Whom?* 67p. Disponible : http://www.esrc.ac.uk/ESRCInfoCentre/Images/ESRC%20Whos%20misunders tanding_tcm6-16321.pdf; consulté le 4 février 2009.
- European Commission. (2009). *Global Governance of Science*. Report submitted to the Science, Economy and Society Directorate, European Commission. 45p. Disponible : http://ec.europa.eu/research/science-society/document_library/pdf_06/global-governance-020609_en.pdf; consulté 300 mars 2009.
- Evans BJ. (2007) Distinguishing product and practice regulation in personalized medicine. *Clin Pharmacol Ther.* 81(2), 288-293.
- Evans WE. and Relling MV. (2004, May 27). Moving towards individualized medicine with pharmacogenomics. *Nature.* 429(6990), 464-468.
- Evans WE, and McLeod HL. (2003, February 6). Pharmacogenomics – Drug disposition, Drug targets, and Side effects. *The New England Journal of Medicine.* 348(6), 538-549.

- Evans WE. and Johnson JA. (2001). Pharmacogenomics: The inherited basis for individual differences in drug response. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2, 9-39.
- Farrell E. and Usuka J. (2008) Pharmacogenomics and Drug Development: The Impact of US FDA Postapproval Tracking on Clinical Pharmacology. *Personalized Medicine.* 5(2), 133-139.
- FDA. (Food and Drug Administration). (2008, September 10). *Table of Valid Genomic Biomarkers in the Context of Approved Drug Labels*. U.S. Department of Health and Human Services (HHS), Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Disponible : www.fda.gov/cder/genomics/genomic_biomarkers_table.htm; consulté le 15 décembre 2008.
- FDA. (2008, July 24). *Information for Healthcare Professionals Abacavir (marketed as Ziagen) and Abacavir-containing Medications*. U.S. Department of Health and Human Services (HHS). Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Disponible : <http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/abacavirHCP.htm>; consulté le 30 juillet 2008.
- FDA. (2008, April). *Guidance for industry: E15 Definitions for Genomic Biomarkers, Pharmacogenomics, Pharmacogenetics, Genomic Data and Sample Coding Categories*. U.S. Department of Health and Human Services (HHS), Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 10p. Disponible : <http://www.fda.gov/CDER/GUIDANCE/8083fnl.pdf>; consulté le 14 juillet 2008.
- FDA. (2007, December 12). *Information for Healthcare Professionals Carbamazepine (marketed as Carbatrol, Equetro, Tegretol and generics). FDA Alert*. U.S. Department of Health and Human Services (HHS). Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Disponible : <http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/carbamazepineHCP.htm>; consulté le 14 juillet 2008.
- FDA. (2007, August 16). *New Labeling Information for Warfarin (marketed as Coumadin)*. U.S. Department of Health and Human Services (HHS), Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Disponible : <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/warfarin/default.htm>; consultée le 14 juillet 2008.
- FDA. (2007, August 16). *Coumadin® Relabeling Literature Review Update (monography): NDA n° 009218*. U.S. Department of Health and Human Services (HHS), Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 34p. Disponible : <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2007/009218s105lblv2.pdf>. Aussi l'avis de réétiquetage : <http://www.fda.gov/cder/foi/applletter/2007/009218s105ltr.pdf>; consultés le 14 juillet 2008.
- FDA. (2007, July 26). *Draft guidance for industry, clinical laboratories and FDA staff. In vitro diagnostic multivariate index assays*. U.S. Department of Health and Human Services (HHS), Center for Biologic Evaluation and Research (CBER),

- Center for Devices and Radiological Health (CDRH), Office of In Vitro Diagnostic Devices (OIVD). 15p. Disponible : <http://www.fda.gov/cdrh/oivd/guidance/1610.pdf>; consulté le 14 juillet 2008.
- FDA. (2006 July 10). *Camptosar® Relabeling Literature Review Update (monography): NDA n° 020571*. U.S. Department of Health and Human Services (HHS), Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 38p. Disponible : <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2006/020571s030lbl.pdf>; consulté le 14 juillet 2008.
- FDA. (2006). *Overview of the Office of Combination Products*. U.S. Department of Health and Human Services (HHS). Disponible : <http://www.fda.gov/oc/combination/overview.html>; consulté le 30 août 2008.
- FDA. (2005, August 22). *FDA Clears Genetic Test That Advances Personalized Medicine Test Helps Determine Safety of Drug Therapy*. FDA News. Disponible : <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2005/NEW01220.html>; consulté le 14 juillet 2008.
- FDA. (2005, June 17). *New Labeling and Distribution Program for Gefitinib (Iressa). FDA Public Health Advisory*. U.S. Department of Health and Human Services (HHS), Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Disponible : <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/iressa.htm>; consulté le 10 août 2008.
- FDA. (2005, May 17). *Dockets to remove the drug Iressa (gefitinib; AstraZeneca) from the market immediately*. U.S. Department of Health and Human Services (HHS), Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Disponible : <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dockets/05p0094/05p0094.htm>; consulté le 10 août 2008.
- FDA. (2005, April). *Drug-Diagnostic Co-Development Concept Paper*. U.S. Department of Health and Human Services (HHS), Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 40p. Disponible : <http://www.fda.gov/Cder/genomics/pharmacoconceptfn.pdf>; consulté le 10 août 2008.
- FDA. (2005, March). *Guidance for industry: Pharmacogenomic Data Submissions*. U.S. Department of Health and Human Services (HHS), Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 25p. Disponible : www.fda.gov/cber/gdlns/pharmdtasub.pdf; consulté le 3 mars 2008.
- FDA. (2004, December 23). *Clearance letter for Roche AmpliChip Cytochrome P450 Genotyping test and Affymetrix GeneChip Microarray Instrumentation System*. U. S. Department of Health and Human Services (HHS), Center for Devices and Radiological Health (CDRH), Office of In Vitro Diagnostic Devices (OIVD). 3p. Disponible : <http://www.fda.gov/cdrh/pdf4/k042259.pdf>; consulté le 14 juillet 2008.

- FDA. (2004, March). *Innovation/Stagnation: Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products*. U.S. Department of Health and Human Services (HHS), Center for Devices and Radiological Health (CDRH), 38p. Disponible : <http://www.fda.gov/oc/initiatives/criticalpath/whitepaper.pdf>; consulté le 10 août 2008.
- FDA. (2004, February 12). *FDA Approves Erbitux for Colorectal Cancer*. U.S. Department of Health and Human Services (HHS), Center for Drug Evaluation and Research (CDER). FDA News. Disponible : <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2004/NEW01024.html>; consulté le 30 août 2008.
- FDA. (2001, July 26). *Substantially Equivalent 510(k) Device Information (TRUGENE HIV)*. U.S. Department of Health and Human Services (HHS), Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Disponible : <http://www.fda.gov/cber/510k/k000038.htm>; consulté le 30 août 2008.
- FDA. (1998, September 25). *Trastuzumab Product Approval Information - Licensing Action*. U.S. Department of Health and Human Services (HHS), Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Disponible: <http://www.fda.gov/CDER/foi/appletter/1998/trasgen092598L.htm>; consulté le 10 août 2008.
- FDA. (1997, January 13). *FDA Proposes to Withdraw Seldane Approval*. U.S. Department of Health and Human Services (HHS), Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Disponible : <http://www.fda.gov/medwatch/safety/1997/seldan.htm>; consulté le 10 août 2008.
- Figg WD. and Cox MC. (2003). Pharmacy education: back to basics. *Pharmacotherapy*. 23(11), 1381-1390.
- Fine M. (2005). Individualization, risk and the body: Sociology of care. *Journal of Sociology*. 41(3). 247-266
- Fishman J. (2003, January 20). On Target: A new generation of drugs offers customized cures. Health and Medicine. *U.S. News & World Report*. 134(2), 50-52, 55-56, 58.
- Fukuyama, F. 2002a. Chap 6 *Les raisons de l'inquiétude* (Pp 155-187). Partie I Les chemins de l'avenir. *La fin de l'homme : Les conséquences de la révolution biotechnique*. Editions de la table ronde. France. 445p.
- Fukuyama, F. 2002b. Partie II *L'homme*. (pp187-261) *La fin de l'homme : Les conséquences de la révolution biotechnique*. Editions de la table ronde. France. 445p
- Freund CL. and Wilfond BS. (2002). Emerging ethical issues in Pharmacogenomics: From research to clinical practice. *Am J Pharmacogenomics*. 2(4), 273-281.

- Frueh FW., Amur S., Mummaneni P., et al. (2008, August). Pharmacogenomic biomarker information in drug labels approved by the United States food and drug administration: prevalence of related drug use. *Pharmacotherapy*. 28(8), 992-998.
- Frueh FW. and Gurwitz D. (2004, July). From Pharmacogenetics to personalized medicine: a vital need for educating health professionals and the community. *Pharmacogenomics*. 5(5), 571-579.
- Gabe J., Bury M. and Elston MA. (2004). *Key Concepts in Medical Sociology*. Sage Publications. London, UK. 255p.
- Gallo P. (2004). Integrating ethical enquiry and health technology assessment: Limits and opportunities for efficiency and equity. *Poiesis Prax*, 2, 103-117.
- Garland MJ. (1999). Experts and the public: a needed partnership for genetic policy. *Public Understand Sci*. 8(3), 241-254.
- Garrison LP. (2009) Will pharmacogenomics disrupt the U.S. health care system? *Public Health Genomics*. 12(3), 185-190.
- Garrison LP. and Austin MJ. (2006, September-October). Linking pharmacogenetics-based diagnostics and drugs for personalized medicine. *Health Affairs*. 25(5), 1281-1290.
- Geller G., Bernhardt BA. and Holtzman NA. (2002, February 23). The media and public reaction to genetic research. *JAMA*. 287(6), 773.
- GEN. (2005, February 15). Personalized Arthritis Therapy. With Blockbuster Drugs in Jeopardy Firms Look to Pharmacogenetics. *Genetic, Engineering and Biotechnology News*. 25(4). Disponible : <http://www.genengnews.com/articles/chitem.aspx?aid=929&chid=4>; consulté le 29 août 2008.
- Genetics & Public Policy Center. (2008, August). *Center provides GINA resources*. Newsletter. Issue 32. Disponible : www.dnapolicy.org/news; consulté le 30 août 2008.
- Genetics & Public Policy Center. (2008, August). *Genetic Testing Practice Guidelines: Translating Genetic Discoveries into Clinical Care*. Disponible : http://www.dnapolicy.org/images/issuebriefpdfs/Professional_Guidelines_Issue_Brief.pdf; consulté le 10 décembre 2008.
- Genome Canada. (2008, April). *2007-2008 Annual report*. (p. 43-64). Disponible : <http://www.genomecanada.ca/medias/PDF/EN/2007-2008AnnualReport.pdf>; consulté le 20 janvier 2009.

- Genzyme Genetics. (2005, October 27). *Third Wave and Genzyme Genetics Announce Preferred Marketing Relationship for Colorectal Cancer Personalized Medicine Test*. News. Disponible : http://www.genzyme genetics.com/about/news/gene_p_news_thirdwave.asp; consulté le 30 août 2008.
- Giacomini M. (2005). One of these things is not like the others: The idea of precedence in Health technology assessment and coverage decision. *The Milbank Quarterly*. 83(2), 193-223.
- Giacomini M., Huerley J., Gold I., et al. (2004). The policy analysis of “values talk”: lessons from Canadian health reform. *Health Policy*. 67(1), 15-24.
- Giddens A. (1990). *Consequences of Modernity*. Cambridge: Polity Press. 188p.
- Ginexi EM. (2006). What's next for Translational research? *Evaluation & the Health Professions*. 29(3), 334-347.
- Goldstein DB., Tate SK. and Sisodiya SM. (2003, December). Pharmacogenetics goes genomic. Review. *Nature Reviews Genetics*. 4(12), 937-947.
- Goodman & Gilman's. (2001). Hardman JG., Limbird LE. (eds) *The pharmacological basis of therapeutics*. 10e edition, McGraw-Hill, New York, USA, 2147p.
- Gostin LO. and Hodge JG. (1999, Fall). Genetic privacy and the law: An end to genetics exceptionalism. *Jurimetrics*. Fall: 21-58.
- Gottweis H. (2005, August). Governing genomics in the 21st century: between risk and uncertainty. *New Genetics and Society*. 24(2), 175-193.
- Graham ID. (2007, 28 février). *L'application des connaissances aux IRSC*. Seulement sur le site des IRSC : <http://www.cihr.ca/f/33747.html>; consulté le 10 décembre 2008.
- Graham ID. Tetroe J. and KT Theories Research Group (2007, November). Some Theoretical Underpinnings of Knowledge Translation. *Society for Academic Emergency in Medicine*. 14(11). 936-941.
- Graham ID., Logan J., Harrison MB., et al. (2006, Winter). Lost in knowledge translation: Time for a map? *The Journal of Continuing Education in the Health Professions*. 26(1), 18-24.
- Green J. and Britten N. (2000). Qualitative research and evidence based medicine. *BMJ*. 320, 114-116.
- Gregory J. and Lock SJ. (2008). The Evolution of 'Public Understanding of Science': Public Engagement as a Tool of Science Policy in the UK. *Sociology Compass*. 2(4), 1252-1265.
- Grin J. (2004). Health technology assessment between our health care system and our health: Exploring the potential of reflexive HTA. *Poiesis Prax*. 2, 157-174.

- Guttmacher AE. and Collins FS. (2002). Genomic medicine - a primer. *N Eng J Med.* 347(19), 1512-1520.
- Gurwitz D., Zika E., Hopkins MM., et al. (2009). Pharmacogenetics in Europe: Barriers and opportunities. *Public Health Genomics.* 12(3), 134-141.
- Gurwitz D., Lunshof JE. and Altman RB. (2006, January). A call for the creation of personalized medicine databases. *Nature reviews Drug Discovery.* 5, 23-26
- Gurwitz D., Weizman A. and Rehavi M. (2003, March). Education: Teaching pharmacogenomics to prepare future physicians and researchers for personalized medicine. *Trends in Pharmaceutical Sciences.* 24(3), 122-125.
- Haferlach T., Kohlman A., Basso G., et al. (2008, December 6-9). *The Clinical Utility of Microarray-Based Gene Expression Profiling in the Diagnosis and Sub-Classification of Leukemia: Final Report on 3252 Cases from the International MILE Study Group.* Abstract 753. 50th ASH (American Society of Hematology) Annual meeting and exposition. San Francisco, Ca, USA. Moscone Center. Disponible : <http://ash.confex.com/ash/2008/webprogram/Paper7609.html>; consulté le 25 janvier 2009.
- Haga SB. and Burke W. (2008, June). Pharmacogenetic testing: not as simple as it seems. *Genetics in Medicine.* 10(6).
- Haga SB., Thummel KE. and Burke W. (2006, December). Adding pharmacogenetics information to drug labels: Lessons learned. *Pharmacogenet Genomics.* 16(12), 847-854.
- Hall SS. (2003, February). Personalized medicine's Bitter Pill. *Technology Review.*
- HapMap Project. <http://www.hapmap.org/whatishapmap.html.fr>; consulté le 12 octobre 2008.
- Hasselmann M. (2004). Peut-on guider la thérapeutique par la génétique ? (p.109-115) Dans : *Irrésistible médecine prédictive?* XI séminaire de réflexion. Euro-Cos Humanisme et Santé. Strasbourg, France. 247p.
- Hedgecoe AM. (2006a, October). Pharmacogenetics as Alien Science: Alzheimer's Disease, Core Sets and expectations. *Social Studies of Science.* 36(5), 723-752.
- Hedgecoe AM. (2006b, September). Context, ethics and pharmacogenetics. *Stud Hist Philos Biol Biomed Sci.* 37(3), 566-582.
- Hedgecoe AM. (2005, September). At the point at which you can do something about it, then it becomes more relevant: informed consent in the pharmacogenetic clinic. *Soc Sci Med.* 61(6), 1201-1210.
- Hedgecoe AM. (2004). *The politics of Personalised Medicine: Pharmacogenetics in the clinic.* Cambridge University. 216p.

- Hedgecoe AM. (2003, Autumn). Terminology and the construction of Scientific disciplines: The Case of Pharmacogenomics. *Science Technology & Human Values*. 28(4), 513-537.
- Hedgecoe AM. and Martin P. (2003, June). The drugs don't work: expectations and the shaping of pharmacogenetics. *Social Studies of Science*. 33(3):327-364.
- Hedgecoe AM. (2002). Reinventing diabetes: classification, division and the genetization of disease. *New Genetics and Society*. 21(1):7-27.
- Hedgecoe AM. (2001a). Schizophrenia and the narrative of enlightened genetization. *Social Studies of Science*. 31(6):875-911.
- Hedgecoe AM. (2001b). Ethical boundary work: genetization, philosophy and the social sciences. *Medicine, Healthcare and Philosophy*. 4(3):305-309.
- Hedgecoe AM. (1999). Reconstructing Genetization: a Research Manifesto. *Health Law Journal*. 7:4-18.
- Hedgecoe AM. (1998). Genetization, medicalisation and polemics. *Medicine, Healthcare and Philosophy*. 1:235-243.
- Héma-Québec. (2007, 17 décembre). *Héma-Québec annonce la création d'un registre de 22 000 donneurs génotypés pour faciliter le dépistage de sang compatible*. Communiqué de presse. Disponible : <http://www.hema-quebec.qc.ca/francais/centredepresse/coms2007/20071218.htm>; consulté le 25 mai 2008.
- Herzlich C. et Adam, P. (1994). *Sociologie de la maladie et de la médecine*. Nathan University. 127p.
- Herzlich C. (1975). Santé et Maladie. Analyse d'une représentation sociale. Écoles des hautes études en sciences sociales. Paris. 210p.
- Hiratsuka M., Sasaki T. and Mizugaki M. (2006, January). Genetic testing for pharmacogenetics and its clinical application in drug therapy. *Clinica Chimica Acta*. 363(1-2), 177-186.
- Hofmann B. (2005). Toward a procedure for integrating moral issues in health technology assessment. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 21(3), 312-318.
- Hogarth S., Liddell K., Ling T., et al. (2006). *Regulating pharmacogenomics. An overview of developments in various countries and industry response to regulatory initiatives*. A report for Health Canada. Cambridge. 57p. Disponible : <http://www.phpc.cam.ac.uk/epg/pgx.pdf>; consulté le 12 juin 2008.
- Holtzman NA. and Marteau TM. (2000). Will genetics revolutionize medicine? *The New England Journal of Medicine*. 343(2), 141-144.

- Hood E. (2003, August). Pharmacogenomics: the promise of personalized medicine. *Environ Health Perspect.* 111(11), A581-589.
- Hopkins MM. (2007, September). Is primary care the right place for genetic diagnosis? Debate. *British Journal of General Practice.* 750-751.
- Hopkins MM., Ibarreta D., Gaisser S., et al. (2006, April). Putting pharmacogenetics in practice. *Nat Biotechnol.* 24(4), 403-410.
- Hottois G. et Missa JN. (2001). *Nouvelle encyclopédie de bioéthique : médecine, environnement, biotechnologie.* De Boeck Université. 924p.
- House of Lords (HoL). (2000, February 23). *Science and Society (Lord's Jenkin Report - Chairman)*. Third Report of the select committee on Science and Technology. Publications parliament, London, UK. Disponible : <http://www.publications.parliament.uk/pa/ld199900/ldselect/ldscstech/38/3802.htm>; consulté le 14 février 2009.
- Hu SX., Foster T. and Kieffaber A. (2005). Pharmacogenomics and personalized medicine: mapping of future value creation. *BioTechnique.* 39(4).
- Hudon C., Fortin M. et Pélissier-Simard L. (2008, janvier) Jongler avec la complexité : le patient atteint de maladie chronique. *Le médecin du Québec.* 43(1), 55-60.
- Hudson TJ. (2009, February 18). Personalized medicine: A transformative approach is needed. *CMAJ.* Commentary. 1-3.
- Hughes DA., Vilar FJ., Ward CC., et al. (2004, June). Cost-effectiveness analysis of HLA B*5701 genotyping in preventing abacavir hypersensitivity. *Pharmacogenetics.* 14(6), 335-342.
- HUGO Ethics Committee. (2007) HUGO statement on Pharmacogenomics (PGx): Solidarity, Equity and governance. *Genomics, Society and Policy.* 3(1), 44-47.
- Industrie Canada. (2007, mai). *Réaliser le potentiel des sciences et de la technologie au profit du Canada : Stratégie du Canada sur les Sciences et la Technologie.* Gouvernement du Canada. 114p. Disponible : [http://www.ic.gc.ca/epic/site/ic1.nsf/vwapj/SetTstrategique.pdf/\\$file/SetTstrategique.pdf](http://www.ic.gc.ca/epic/site/ic1.nsf/vwapj/SetTstrategique.pdf/$file/SetTstrategique.pdf); consulté le 14 février 2009.
- Ingelman-Sundberg M. (2004, April). Pharmacogenetics of cytochrome P450 and its applications in drug therapy: the past, present and future. *Trends Pharmacol Sci.* 25(4), 193-200.
- Ingelman-Sundberg M. (2001a, December). Human cytochrome P-450 (CYP) Genes: A web page for the nomenclature of alleles. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention.* 10, 1307-1308.
- Ingelman-Sundberg M. (2001b, September). Pharmacogenetics: an opportunity for a safer and more efficient pharmacotherapy. *Journal of Internal Medicine.* 250(3), 186-200.

- Ioannidis JP. (2006, November). Evolution and Translation of Research findings: From Bench to Where? *PLoS Clinical Trials*. e36, 1-5.
- Irwin A. (2001). Constructing the scientific citizen: Science and democracy in the Biosciences. *Public Understanding of Science*. 10(1), 1-18.
- Irwin CB, Afilalo M., Sherman SC. et al. (2007, November). The Use of Health Care Policy to Facilitate Evidence-Based Knowledge Translation in Emergency Medicine. *Society for Academic Emergency Medicine*. 14(11). 1030.1035.
- Issa AM., Tufail W., Hutchinson J., et al. (2009). Assessing patient readiness for the clinical adoption of personalized medicine. *Public Health Genomics*. 12(3), 163-169.
- Issa AM. (2007). Personalized Medicine and the Practice of Medicine in the 21st Century. *McGill Journal of Medicine*. 10(1), 53-57.
- Jai S. (2004, Spring). Concept and putative application of pharmacogenetics and pharmacogenomics. *Health Law Review*. 12(2), 3-8.
- Jain KK. (2005). Applications of AmpliChipCYP450. *Mol Diagn*. 9(3), 119-127.
- Jodelet D. (1989). Chap 1 : Les représentations sociales : un domaine en expansion. (p.47-79). Dans : *Les représentations sociales*. Paris, France. PUF. 447p.
- Johnson JA., Bootman JL., Evans WE., et al. (2002, Winter Supplement). Pharmacogenomics: A Scientific Revolution in Pharmaceutical Sciences and Pharmacy Practice. Report of the 2001-2002 Academic Affairs Committee. *American Journal of Pharmaceutical Education*. 66(4).
- Johri M. and Lehoux P. (2003). The great escape? Prospects for regulating access to technology through health technology assessment. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 19(1), 179-193.
- Joly Y. (2004, été). La pharmacogénomique : perspectives et enjeux éthico-juridiques. *Lex electronica*. 9(3), 19p.
- Jones M. and Salter B. (2003, April). The governance of human genetics: policy discourse and constructions of public trust. *New Genetics and Society*. 22(1), 21-41.
- Jones M. (2009, March 18). Medicare reviewing potential coverage of genetic tests. *GenomeWeb Daily News*. Disponible : <http://www.genomeweb.com/dxpgx/medicare-reviewing-potential-coverage-genetic-tests>; consulté le 19 mars 2009.
- Kakuk P. (2006). Genetic information in the age of genohype. *Med Health Care Philos*. 9(3), 325-337.
- Kalow W. (2007, January). Personalized medicine: some thoughts. *McGill J. Med*. 10(1), 58.

- Kahn JP. (2006, May – June). What happens when politics discovers bioethics? *Hasting Center Report*. 36(3), 10.
- Kenny N. and Giacomini M. (2005, December). Wanted: A new ethics field for health policy analysis. *Health care analysis*. 13(4), 247-260.
- Kerner JF. (2006). Knowledge Translation Versus Knowledge Integration: A “Funder’s” Perspective. *The Journal of Continuing Education in the Health Professions*. 26, 72-80.
- Kerr A. (1998). The new genetics and health: Mobilizing lay expertise. *Public Understanding of Science*. 7(1), 41-60.
- Khoury MJ., Gwinn M., Yoon P., et al. (2007, October). The continuum of translation research in genomic medicine: how can we accelerate the appropriate integration of human genome discoveries into health care and disease prevention? *Genetics in Medicine*. 9(10), 665-674.
- Kirchheiner J., Fuhr U. and Brockmöller J. (2005, August). Pharmacogenetics-based therapeutic recommendations -- ready for clinical practice? *Nature Reviews Drug discovery*. 4(8), 639-647.
- Kitzinger J., Henderson L., Smart A. et al. (2003). *Media coverage of the ethical and social implications of human genetic research*. Final report for The Wellcome Trust. 56p. Disponible : [Media coverage of the ethical and social...](#); consulté le 13 août 2008.
- Kling J. (2007, October). Diagnosis or drug? Will pharmaceutical companies or diagnostics manufacturers earn more from personalized medicine? *EMBO Reports*. 8(10), 903–906.
- Koch WH. (2004, September). Technology platforms for pharmacogenomic diagnostic assays. *Nature Reviews Drug Discovery*. 3, 749-761.
- Kohlmann A., Kipps TJ., Rassenti LZ., et al. (2008, June 20). An international standardization programme towards the application of gene expression profiling in routine leukaemia diagnostics: the Microarray Innovations in LEukemia study prephase. *British Journal of Haematology*. 142(2), 802-807.
- Kohring M. and Matthes J. (2002). The face(t)s of biotech in the nineties: how the German press framed modern biotechnology. *Public Underst. Sci.* 11, 143-154.
- Konstantinopoulos PA., Karamouzis MV. and Papavassiliou AG. (2009, January-February). Educational and Social-Ethical Issues in the Pursuit of Molecular Medicine. *Mol Med*. 15(1-2), 60–63.
- Kooiman J. (1993). (ed.) Findings, Speculations and Recommendations. In : *Modern Governance*. New Government-Society Interactions. Sage, Londres. 249-262.

- Koski CA. (2005, December). The Human Genome Project: an examination of its challenge to the technological imperative. *New Genetics and Society*. 24(3), 265-281.
- Kosseim P., Letendre M. et Knoppers BM. (2004). La protection de l'information génétique : une comparaison des approches normatives. *GenEdit*. 2(1).
- Kuehn BM. (2006). Industry, FDA warm to "adaptive" trials. *JAMA*. 296(16), 1955-1957.
- Laing A. (2004, July). *A report on news media effects and public opinion formation regarding technology issues*. Cormex Research. Disponible : <http://www.cormex.com/>; consulté le 22 août 2008.
- Lalonde D. (2008, 26 août). Un test de DiagnoCure approuvé aux États-Unis. Communiqué de presse. *Les affaires*. Disponibles : <http://www.lesaffaires.com/article/0/biotech-et-pharma/2008-08-26/481651/un-test-de-diagnocure-approuvee-aux-eteacutetatsunis.fr.html>; ou voir vidéo <http://www.lesaffaires.com/article/0/biotech-et-pharma/2008-08-28/481797/perceuteacuttee-ameteacutericaïne-pour-diagnocure.fr.html>; consultés le 30 août 2008.
- Laperrière A. (1997). Les critères de scientificité des méthodes qualitatives. Dans : *La recherche qualitative. Enjeux épistémologiques et méthodologiques*. J. Poupart et al. Gaëtan Morin Éditeur, Boucherville, Québec, Canada.
- Larkin L. G. Hamann C.J., Monico E.P. et al. (2007, November). Knowledge translation at the Macro Level: Legal and Ethical considerations. *Society for Academic Emergency Medicine*. 14(11). 1042-1046.
- Latif DA. and McKay AB. (2005). Pharmacogenetics and pharmacogenomics instruction in colleges schools of pharmacy in the United States. *American Journal of Pharmaceutical Education*. 69(2) article 23, 152-156.
- LeBris S. (2001). Give me your DNA, and I'll tell you who you are... or ... become – Questions surrounding the use of genetic information in Europe. *Canadian Journal of Policy Research (ISUMA)*. 3(3). 82-94.
- Lehoux P., Williams-Jones B., Miller F., Urbach D., et al. 2008). What leads to better health care innovation? Arguments for an integrated policy-oriented research agenda. *Journal of Health Services Research & Policy*. 13(4), 251-254.
- Lehoux P., Denis J.L., Tailliez S. et al. (2005, August). Dissemination of health technology assessments: Identifying the visions guiding and evolving policy innovation in Canada. *Journal of Health Politics, Policy and Law*. 30(4), 604-641.

- Lehoux P. (2002, November). *Could new regulatory mechanisms be designed after a critical assessment of the value of health innovations?* Discussion paper n37. Commission on the Future of Health Care in Canada. 37p. Disponible : <http://dsp-psd.pwgsc.gc.ca/Collection/CP32-79-37-2002E.pdf>; consulté le 25 août 2008.
- Lehoux P. and Blume S. (2000, December). Technology assessment and the sociopolitics of health technologies. *Journal of Health Politics, Policy, and Law*. 25(6), 1083-1120.
- Lemieux V., Bergeron P., Bégin C. et al. (2005). *Évaluation des technologies de la santé au Québec. Bilan et Défis*. Dans : Le système de santé au Québec. Organisations, acteurs et enjeux. 2^e Édition. Les Presses de l'Université Laval, Québec, Canada. 507p.
- Lemmens T. et Austin L. (2001). The challenge of regulating the use of genetic information. *Canadian Journal of Policy Research (ISUMA)*. 2(3), 26-38.
- Lenfant C. (2003, August 28). Clinical Research to Clinical Practice-Lost in Translation? *The New England Journal of Medicine*. 349(9), 868-874.
- Lesko JL. (2007, June). Personalized medicine: elusive dream or imminent reality. *Clin Pharmacol Ther*. 81(6), 801-805.
- Lesko JL. and Woodcock J. (2004, September). Translation of pharmacogenomics and pharmacogenetics: a regulatory perspective. Opinion. Perspectives. *Nature Reviews Drug Discovery*. 3, 763-769.
- Letaief M., Mandhouj O., Mtiraoui A., et al. (2003). Evaluation of patients' preferences to the patient centred approach in family practice. *MHA*. 15(44), 49-55.
- Lévesque JL., Ouellette G. et Roy DJ. (2003). *Génétique, éthique et complexité*. Rapport d'enquêtes Delphi : Résultats, synthèse et interprétations. Dans le cadre du projet de recherche *Génétique des maladies multifactorielles : vers une éthique de la complexité*. Centre de bioéthique. IRSC. Montréal. 138p.
- Lewis R. (2005, August). An individual approach. *Nature*. 436(4), 2p.
- Lewis R. (2004). *Human Genetics: Concepts and applications*. 6^e ed. New York, McGraw-Hill, USA. 440p.
- Li H., Adeli K. (2009). Laboratory quality regulations and accreditation standards in Canada. *Clinical Biochemistry*. 42. 249-255.
- Lippman A. (1994). The Genetic Construction of Prenatal Testing: Choice, Consent, or Conformity for Women? (p. 9-34). In *Women and Prenatal Testing: Facing the Challenges of Genetic Testing*. Karen H. Rothenberg and Elizabeth J. Thomson (eds). Columbus, Ohio State University Press.
- Lippman A. (1991). Prenatal Genetic Testing and screening: Constructing needs and reinforces inequalities. *American Journal of Law and Medicine*. 17(1,2):15-50.

- Lindpaintner K. (2002, June). The impact of pharmacogenetics and pharmacogenomics on drug discovery. *Nature Reviews Drug Discovery*. 1, 463-469.
- Long P. (2004, November 20). What pharmacists really need to know about pharmacogenomics? *The Pharmaceutical Journal*. 273, 756.
- Maesele PA. (2007). Science and technology in a mediatized and democratized society. *Journal of Science Communication*. 6(1), 1-10.
- Maheux H. (Statistics Canada). (2005). *Canadian Trends in Biotechnology*. 2nd edition. Report prepared for the Canadian Biotechnology Secretariat. Government of Canada. 86p. . Disponible : <http://www.biostrategy.gc.ca/StatusreportE/Trendsenglish.pdf>; consulté le 10 mars 2009.
- Mahlknecht U. and Voelter-Mahlknecht S. (2005, July). Pharmacogenomics: questions and concerns. *Curr Med Res Opin*. 21(7), 1041-1047.
- Mallal S., Phillips E., Carosi G., et al. (2008, February 7). HLA-B*5701 Screening for Hypersensitivity to Abacavir. *New England Journal of Medicine*. 358(6), 368-579.
- Malinowski MJ. (2002). Law, policy, and market implications of genetic profiling in drug development. *Hous J Health L & Policy*. (2), 31-63.
- Mancinelli L., Cronin M. and Sadee W. (2000). Pharmacogenomics: The Promise of personalized medicine. *AAPS PharmSci*. 2(1), E4.
- Marincola FM. (2003). Translational Medicine: A two-way road. *Journal of Translational Medicine*. 1(1), 1-2.
- Marshall A. (1998, October). Getting the right drug into the right patient. *Nature Biotechnology*. 16(2), 9-12.
- Marshall E. (2003). Preventing toxicity with a gene test. *Science*. 302, 588-590.
- Martin P., Lewis G., Smart A., Webster A. (eds). (2006, November). *False positive? The clinical and commercial development of pharmacogenetics*. Report. UK. 112p. Disponible : www.york.ac.uk/res/pgx/publications/FalsePositive2006.pdf; consulté le 30 août 2008.
- Massé R. (2004). Chap 1 : La santé publique comme nouvelle moralité. (p.17-43). Dans : *Éthique et santé publique. Enjeux, valeurs et normativité*. (2^e éd). Les presses de l'Université Laval. Québec, Canada. 413p.
- Mason, CE., Seringhaus MR., Sattler de Sousa e Brito C. (2007). Personalized Genomic medicine with a patchwork, partially owned genome. *Yale journal of biology and medicine*, 80, 145-151.

- Mayer S. (2003, June). Science out of step with the public: the need for public accountability of science in the UK. *Science and Public Policy*. 30(3), 177-181.
- McCarthy JJ. and Hilfiker R. (2000, May). The use of single-nucleotide polymorphism maps in pharmacogenomics. *Nature Biotechnology*. 18(5), 505-508.
- MDEIE. (2006). *Un Québec innovant et prospère : stratégie québécoise de la recherche et de l'innovation*. Direction générale des communications et des services à la clientèle. Ministère du Développement économique, de l'Innovation et de l'Exportation (MDEIE). Gouvernement du Québec, Québec, Canada. 180p. Disponible : http://www.mdeie.gouv.qc.ca/fileadmin/sites/internet/documents/publications/pdf/ministere/strategie_innovation.pdf; consulté le 25 août 2008.
- Medco. (2008, August 18). Medco Announces Research Collaboration with FDA Focused on Personalized Medicine. *Medco Clinical News*. Franklin Lakes, N.J., USA. 2p. Disponible : https://www.afspa.org/home/pdfs/Medco_FDA_ContractAward.pdf; consulté le 10 décembre 2008.
- Melzer D., Raven A., Ling T., et al. (2005, January). Pharmacogenetics: policy needs for personal prescribing. Essay. *J Health Serv Res Policy*. 10(1), 40-44.
- Melzer D., Raven A., Detmer D.E., et al. (2003, July). *My Very Own Medicine: What Must I Know? Information Policy for Pharmacogenetics*. Report. Published by Department of Public Health and Primary Care, University of Cambridge. Cambridge, UK. 69p. Disponible : <http://www.phpc.cam.ac.uk/epg/Report.pdf>; consulté le 3 février 2008.
- Meyer UA. (2004, September). Pharmacogenetics – Five decades of therapeutic lessons from genetic diversity. *Nature Review Genetics*. 5, 669-676.
- Millican EA., Lenzini PA., Milligan PE., et al. (2007, September). Genetic-based dosing in orthopedic patients beginning warfarin therapy. *Blood*. 110(5), 1511-1515.
- Mini S. (2005, September 4). Genetics and biotechnologies in Italian mass media. *Journal of Science Communication*. 4(3), 1-13.
- Molecular Oncology Task Force. (2008, December). *Ensuring access to high quality molecular oncology laboratory testing in clinical cancer genetic services in Ontario*. Report. Cancer Care Ontario. 45p. Disponible : <http://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=31935>; consulté le 12 juin 2008.
- Moridani M., Maitland-van der Zee AH., Sasaki H. et al. (2009, March 25). AAPS-FIP Summary Workshop Report: Pharmacogenetics in Individualized Medicine: Methods, Regulatory, and Clinical Applications. *AAAPS J*.

- Moridani MY. (2005). The significance of pharmacogenomics in Pharmacy education and practice. *American Journal of Pharmaceutical Education*. 69(2), article 37, 249-250.
- Morrow T. (2004, November). Pharmacogenetic, Pharmacogenomic Testing Rapidly Gaining Acceptance. *Managed Care Magazine*. Disponible : <http://www.managedcaremag.com/archives/0411/0411.biotech.html>; consulté le 22 août 2008.
- Moscovici S. (1987). Dans Fischer GN : *Les concepts fondamentaux de la psychologie sociale*. Dunod. Paris, France. 208p.
- MSSS (Ministère de la Santé et des Services sociaux). (2005, avril). *Plan d'action 2005-2008 pour l'organisation des services de génétique au Québec*. Bibliothèque nationale du Québec. Gouvernement du Québec. Canada. 30p. Disponible : <http://publications.msss.gouv.qc.ca/acrobat/f/documentation/2005/05-917-01.pdf>; consulté le 3 février 2008.
- MSSS (2008, décembre). *Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS)*. Rapport du comité d'implantation de l'INESSS. Bibliothèque nationale du Québec. Gouvernement du Québec. Canada. 265p. Disponible : <http://publications.msss.gouv.qc.ca/acrobat/f/documentation/2008/08-716-01.pdf>; consulté le 10 mars 2009.
- MSSS (2007). *Politique du médicament*. Bibliothèque nationale du Québec. Gouvernement du Québec. Canada. 81p. Disponible : <http://publications.msss.gouv.qc.ca/acrobat/f/documentation/2006/06-728-01.pdf>; consulté le 10 décembre 2008.
- Munn-Venn T and Mitchell P. (2005, December). *Biotechnology in Canada: A technology Platform for Growth*. Report. The Conference Board of Canada. Innovation and Knowledge Management. 55p. Disponible : <http://www.agwest.sk.ca/biotech/documents/115-06-Biotechnology%20in%20Canada.pdf>; consulté le 14 juin 2008.
- Murphy M. (2006, January-February). *Pharmacogenomics presents challenges for the pharmaceutical and diagnostic industries, but also opportunities to work together*. Interview. IVD technologies. 5p.
- Murphy M. (2000, Fall). Pharmacogenomics: a new paradigm for drug development. *Drug Discovery World*. p1-7.
- National Health Service (NHS). (2003, June). *Our inheritance, our future: realising the potential of genetics in the NHS*. NHS. Department of Health, Secretary of State for Health. 99p. Disponible : <http://www.dh.gov.uk/assetRoot/04/01/92/39/04019239.pdf>; consulté le 30 mai 2008.
- Nebert DW., Zhang G. and Vesell ES. (2008). From human genetics and genomics to pharmacogenetics and pharmacogenomics: past lessons, future directions. *Drug Metab Rev*. 40(2), 187-224.

- Nebert DW. and Vesell ES. (2004, October 1st). Advances in pharmacogenomics and individualized drug therapy exciting challenges that lie ahead. *Eur J Pharmacol.* 500(1-3), 267-280.
- Nebert DW., Jorge-Nebert L. and Vesell ES. (2003). Pharmacogenomics and "individualized drug therapy": high expectations and disappointing achievements. *Am J Pharmacogenomics.* 3(6), 361-70.
- Neuendorf KA. (2002). *The content Analysis guidebook*. Sage Publications Inc. Thousand Oaks, California, USA. 324p.
- Nightingale P. and Martin P. (2004, November). The myth of the biotech revolution. *Trends in Biotech.* 22(11), 565-567.
- NIH. (2004, September). *NIH Roadmap for the Medical research*. NIH. Disponible : <http://nihroadmap.nih.gov/>; consulté le 4 février 2008.
- NIH. (1998). *Le NIGMS (National Institute of General Medical Science) Pharmacogenetics Working Group*. Disponible : <http://www.nigms.nih.gov/Initiatives/PGRN/Network/PharmacogeneticsWorkingGroup.htm#exec>; consulté le 12 mai 2008.
- Niosi J. (2006). Success Factors in Canadian Academic Spin-offs. *Journal of Technology Transfer.* 31, 451-457.
- Normand F. (2008, 19 avril). Le Canada innove moins que la plupart des pays développés. *Les affaires*. Disponible : <http://www.lesaffaires.com/article/1/publication--lesaffaires/2008-04-19/476100/le-canada-innove-moins-que-la-plupart-des-pays-developpees.fr.html>; consulté le 20 avril 2008.
- Novartis. (2003, 22 septembre). *Gleevec® remporte le prix le plus prestigieux récompensant l'innovation médicale au Canada*. Dorval, Québec, Canada. 2p. Communiqué de presse. Disponible : http://www.novartis.ca/downloads/fr/News/230903_Gleevec.pdf; consulté le 10 août 2008.
- Nuffield Council on Bioethics. Hepple B. et al. (eds). (2003, September). *Pharmacogenetics Ethical issues*. Report. Published by Nuffield Council on Bioethics. London, UK. 132p. Disponible : http://www.nuffieldbioethics.org/fileLibrary/pdf/pharmacogenetics_report.pdf; consulté le 14 mars 2009.
- Nuffield Council on Bioethics. Hepple B. et al. (eds). (2002, October). *Genetic and Human Behaviour: The Ethical context*. Report. Published by Nuffield Council on Bioethics. London, UK. 258p. Disponible : <http://www.nuffieldbioethics.org/fileLibrary/pdf/nuffieldgeneticsrep.pdf>; consulté le 30 mars 2008.

- OCCETS. (2006, mars). Génotypage des gènes CYP450 pour la détermination des types de métaboliseur des médicaments. Notes sur les technologies de la santé en émergence. OCCETS. (81), 4p. Disponible : http://www.cadth.ca/media/pdf/375_armplchip_f_cetap.pdf; consulté le 15 juin 2008.
- OCDE (Organisation de coopération et de développement économique). (2005, Juin). *Le diagnostic in-vitro aux États-Unis*. Fiche de synthèse; Missions économiques. 5p. Disponible : www.missioneco.org/documents/26/106541.pdf; consulté le 15 juin 2008.
- OCDE. (2003, 9 octobre). *Gouvernance de la recherche publique : Vers de meilleures pratiques*. OCDE. 184p.
- OECD (Organisation of Economic Cooperation and Development). (2001). *Citizens as Partners: Information, Consultation and Public Participation in Policy-Making*, PUMA. OECD. 108p.
- OECD. (2009, April 27). *Pharmacogenetics: Opportunities and challenges for health innovation*. Working Party on Biotechnology. 89p.
- Ozdemir V., William-Jones B., Cooper DM., et al. (2007, February). Mapping translational research in *personalized* therapeutics: from molecular markers to health policy. *Pharmacogenomics*. 8(2), 177-185.
- Parlement du Québec. (2005, 5 mai). Travaux parlementaires sur le document intitulée : La Politique du médicament. La commission des affaires parlementaires. Assemblée Nationale. 37^e législature, session 1. *Journal des débats*. 38(123).
- Paul NW. and Fangerau H. (2006, December). Why should we bother? Ethical and social issues in individualized medicine. *Curr Drug Targets*. 7(12), 1721-1727.
- PCAST (President's Council of Advisors on Science and Technology). (2008, September). *Priorities for Personalized Medicine*. Report order by the Executive Office of the President of United States. 77p. Disponible : www.ostp.gov/galleries/PCAST/pcast_report_v2.pdf; consulté le 3 février 2009.
- Peakman T. and Arlington S. (2001). Putting the code to work: The promise of pharmacogenetics and pharmacogenomics. *Drug Discovery World*. 2, 35-40.
- Petersen A. (2001). Biofantaisies: genetics and medicine in the print news media. *Social Science & Medicine*. 52, 1255-1268.
- Petit É., Tassé AM., Godard B. (2008). An Empirical Analysis of the Legal Frameworks Governing Genetic Services Labs in Canadian Provinces. *Health Law Review*. 16(3). 65-72.
- Phillips KA., Liang SY. and Van Bebber S. (2008, June). Challenges to the translation of genomic information into clinical practice and health policy: Utilization, preferences and economic value. *Curr Opin Mol Ther*. 10(3), 260-266.

- Phillips KA. and Van Bebber SL. (2006, June). Regulatory perspectives on pharmacogenomics: a review of the literature on key issues faced by the United States Food and Drug Administration. *Med Care Res Rev.* 63(3), 301-326.
- Phillips KA. (2006). The intersection of biotechnology and pharmacogenomics: Health policy implications. *Health Affairs.* 25(5), 1271-1280.
- Phillips KA. and Van Bebber SL. (2005). Measuring the value of pharmacogenomics. *Nature.* 4, 500-510.
- Phillips KA. and Van Bebber SL.(2004a). A systematic review of cost-effectiveness analyses of pharmacogenomic interventions. *Pharmacogenomics.* 5(8), 1139-1149.
- Phillips KA., Veenstra DL., Ramsey SD., et al. (2004b, July). Genetic testing and pharmacogenomics: issues for determining the impact to healthcare delivery and costs. *Am J Manag Care.* 10(7 Pt 1), 425-432.
- Phillips KA., Veenstra DL., Oren E., et al. (2001). Potential role of pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions: A systematic review. *JAMA.* 286 (18), 2270-2279.
- Phillips KA., Veenstra DL. and Sadée W. (2000, December). Implications of the genetics revolution for health services research: pharmacogenomics and improvements in drug therapy. *Health Serv Res.* 35(5 Pt 3), 128-140.
- Phillips MS., Hihi AK., Van Rooij T., et al. (2008, October). Génome Québec & Montreal Heart Institute Pharmacogenomics Centre: a translational pharmacogenomics platform--from R&D to the clinic. *Pharmacogenomics.* 9(10), 1391-1396.
- Picard FJ. and Bergeron MG. (2002, November 1st). Rapid molecular theranostics in infectious diseases. *Drug Discov Today.* 7(21), 1092-1101.
- Piquette-Miller M. and Grant DM. (2007, March). The art and science of personalized medicine. *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* 81(3), 311-314.
- Pirès AP. (1997) De quelques enjeux épistémologiques d'une méthodologie générale pour les sciences sociales. Dans : *La recherche qualitative. Enjeux épistémologiques et méthodologiques.* J. Poupart et al. Gaëtan Morin Éditeur, Boucherville, Québec, Canada. 3-54.
- Pirmohamed M. and Lewis G. (2004) Chapter 16. The implications of Pharmacogenetics and Pharmacogenomics for Drug Development and Health Care. (17p) In: *Regulating Pharmaceuticals in Europe: Striving for Efficiency, Equity and Quality.* Mossialos E., Mrazek M. and Walley T. (eds). Open University Press. UK.
- Pirmohamed M. and Park B.K. (2001, June). Genetic susceptibility to adverse drug reactions. *Trends in Pharmacological Sciences.* 22(6), 298-305

- Postnote. (March 2006). *Debating Science*. Parliamentary Office of Science and Technology. London, UK. Number 260. 4p.
- Potocnik J. (2005, November 13-15). *Welcome by Science and Research commissioner of the European Commission, J. Potocnik* (p.3). Communicating European Research (CER) Conference. Brussels, Belgium. Présentations de la conférence disponible : http://ec.europa.eu/research/conferences/2005/cer2005/pdf/cer2005_final_prog_r_051104.pdf; consulté le 15 août 2008.
- Poupart J. (1997). Approches et techniques de recherche. L'entretien de type qualitatif : considérations épistémologiques, théoriques et méthodologiques. Dans : *La recherche qualitative. Enjeux épistémologiques et méthodologiques*. Poupart J. et al. Gaëtan Morin Éditeur, Boucherville, Québec, Canada. 173-206.
- PricewaterhouseCoopers. (2005, February). *Personalized medicine: The emerging pharmacogenomics revolution*. Global technology Center, Health Research Institute, PriceWC. New York, NY, USA. 40p. Disponible : <http://pwchealth.com/pdf/pharmacogenomics.pdf>; consulté le 15 août 2008.
- Quaranta G. (2007, December). Knowledge, responsibilities and culture: food for thought on science communication. *Journal of Science Communication*. 6(4), 1-5.
- Racine E., Gareau I., Doucet H., et al. (2006, March). Hyped biomedical science or uncritical reporting? Press coverage of genomics (1992-2001) in Québec. *Soc Sci Med*. 62(5), 1278-1290.
- Radley DC., Finkelstein SN and Stafford RS. (2009, May 8). Off-label Prescribing Among Office-Based Physicians. *Arch Intern Med*. 166, 1021-1026.
- Rapley R., Harbron S. (eds.) (2004, June 25). *Molecular Analysis and Genome Discovery*. John Wiley & Sons Ltd. 388p.
- Rangno R. (1997, July 1st). Terfenadine therapy: Can we justify the risks? *CMAJ*. 157(1), 2p.
- Reese SD., Gandy OH Jr. and Grant AE. (2001). *Framing public life: perspectives on media an understanding of the social world*. Routledge, USA. 416p.
- Resnick D. (2008, August 22). GINA - A big step toward personalized medicine. *Mass High Tech*. Disponible : <http://www.masshightech.com/stories/2008/08/18/newscolumn5-GINA--A-big-step-toward-personalized-medicine.html>; consulté le 10 décembre 2008.
- Reuters T. (2009, Février). Aperçu du marché québécois de capital-risque en 2008. Réseau Capital. 11p. Disponible : <http://www.reseaucapital.com/>; consulté le 10 mars 2009.

- Reuzel R., Oortwijn W., Decker M., et al. (2004). Ethics and HTA: Some lessons and challenges for the future. *Poiesis Prax.* 2, 247-256.
- Richardson J. and McKie J. (2005). Empiricism, ethics and orthodox economic theory: What is the appropriate basis decision-making in the health sector? *Social Science and Medicine.* 60, 265-275.
- Rioux PP. (2000). Clinical trials in pharmacogenetics and pharmacogenomics: Methods and applications. *Am J Health-Syst Pharm.* 57(9), 887-898.
- RMGA (Réseau de médecine génétique appliquée). (2000). « *Énoncé des principes : Recherche génomique humaine* ». Disponible : <http://www.rmga.qc.ca/>; consulté le 3 mars 2008.
- Robertson JA., Brody B., Buchanan A., et al. (2002). Pharmacogenetic challenges for the health care system. *Health Affairs.* 21(4), 155-167.
- Roche Diagnostics. (2005, September). Pharmacogenomics the future is now. Innovation AmpliChip. *Journal d'information biomédicale.* 72, 29-30.
- Roche Diagnostics. (2007). *AmpliChipCYP450 Test for In Vitro Diagnostic use.* 36p. Disponible : http://www.amplichip.us/documents/CYP450_P.I._US-IVD.pdf; consulté le 12 août 2008.
- Roden DM., Altman RB., Benowitz NL., et al. (2006). Pharmacogenomics challenges and opportunities. *Ann Intern Med.* 145(10), 749-757.
- Rogausch A., Prause D., Schallenberg A., et al. (2006, January). Patients' and physicians' perspectives on pharmacogenetic testing. *Pharmacogenomics.* 7(1), 49-59.
- Roses AD. (2004, September). Pharmacogenetics and drug development: the path to safer and more effective drugs. *Nat Rev Genet.* 5(9), 645-656.
- Roses AD. (2002, July). Genome-based pharmacogenetics and the pharmaceutical industry. *Nat Rev Drug Discov.* 1(7), 541-549.
- Roses AD. (2000a, June 15). Pharmacogenetics and the practice of medicine. *Nature.* 405(6788), 857-865.
- Roses AD. (2000b, April 15). Pharmacogenetics and the future drug development and delivery. *Lancet.* 355(9212), 1358-1361.
- Rothstein MA. and Epps PG. (2001, March). Ethical and legal implications of pharmacogenomics. *Nature reviews Genetic.* 2(3), p228-231.
- Rousseau F. (2008, November 7). *Challenges of genetic tests in population health: The point of view of the laboratory.* Conférence Génome Québec mini-symposium. Montréal, Québec, Canada.

- Rudin CM., Liu W., Desai A., et al. (2008, March 1st). Pharmacogenomic and pharmacokinetic determinants of erlotinib toxicity. *Clin Oncol.* 26(7), 1119-1127.
- SACGHS (Secretary's Advisory Committee on Genetics, Health, and Society). (2008, May). *Realizing the Promise of Pharmacogenomics: Opportunities and Challenges*. Report. SACGHS, USA. 172p. Disponible : http://oba.od.nih.gov/oba/SACGHS/reports/SACGHS_PGx_report.pdf; consulté le 11 août 2008.
- SACGHS. (2006, February). *Coverage and Reimbursement of Genetic Tests and Services*. Report. SACGHS, USA. 114p. Disponible : http://oba.od.nih.gov/oba/sacghs/reports/CR_report.pdf; consulté le 11 août 2008.
- SACGHS. (2004, June). *A roadmap for the integration of genetics and genomics into health and society*. Report. SACGHS, USA. 71p. Disponible : <http://oba.od.nih.gov/oba/sacghs/reports/SACGHSPriorities.pdf>; consulté le 12 août 2008.
- Sadée W. and Dai Z. (2005, October 15). Pharmacogenetics / genomics and personalized medicine. *Hum Mol Genet.* 14(Spec No. 2), R207-214.
- Sadée W. (1999, November 13). Pharmacogenomics. *BMJ.* 319(7220), 1286-1294.
- SAEC (International Serious Adverse Events Consortium). (2007, September 27). *SAEC launches global research collaboration to identify genetic markers related to adverse drug reactions*. Press Release. Chicago, USA. 3p. Disponible : http://www.saeconsortium.org/d/file/SAEC_Announcement_Press_Release_2007-09-27.pdf; consulté le 10 décembre 2008.
- Salerno RA. and Lesko LJ. (2004, July). Pharmacogenomic data: FDA voluntary and required submission guidance. *Pharmacogenomics.* 5(5), 503-505.
- Saner M. (2007, janvier). *Une carte de l'interface entre science et les politiques*. Conseil des académies canadiennes. 16p. Disponible : http://www.sciencepourlepublic.ca/documents/Marc_Saner_Une_carte_de_linterface_entre_la_sciences_et_les_politiques.pdf; consulté le 4 février 2009.
- Sansgiry SS. (2004, May). The future of pharmacy education: back to which basics? *Pharmacotherapy.* 24(5), 688-689.
- Santé Canada. (2008). *2015 : L'Évolution de la nouvelle génération de soins de santé au Canada*. Inforoute Santé Canada inc. 36p. Disponible : <http://www2.infoway-inforoute.ca/Documents/InfowayVision-FR-FINAL%5B1%5D.pdf>; consulté le 4 février 2009.
- Santé Canada. (2008, août). *Ligne directrice à l'intention de l'industrie - Définitions pour les biomarqueurs génomiques, la pharmacogénomique, la pharmacogénétique et les catégories pour le codage des échantillons et des données génomiques*. Publié par ICH (International Conference on

- Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*) (2007, novembre), Thème E15 – Adoptée par Santé Canada en août 2008. Disponible : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/e15-fra.pdf; consulté le 14 février 2009.
- Santé Canada. (2008, 14 juillet). *Le gouvernement du Canada annonce la création d'un réseau de surveillance continue de l'innocuité et de l'efficacité des médicaments*. Communiqué de presse. Disponible : http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/nr-cp/2008/2008_110-fra.php; consulté le 20 juillet 2008.
- Santé Canada. (2007, 13 novembre). *GD207 : Directive sur les certificats de systèmes de management de la qualité ISO 13485 délivrés par les registraires reconnus par Santé Canada*. Avis référence: 07-126340-821. 28p. Disponible : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/md-im/cmdcas_scecim_certi13485_2-fra.pdf; consulté le 22 juillet 2008.
- Santé Canada. (2007). *Présentation de l'information pharmacogénomique*. Ligne directrice. Ministre des Travaux publics et des Services gouvernementaux Canada. 21p. Disponible : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/brgtherap/pharmaco_guid_id-fra.pdf; consulté le 12 mai 2008.
- Santé Canada. (1998, 24 avril et 4 mai). *Orientation pour le système de classification fondé sur le risque des instruments diagnostiques in vitro (Ébauche 1 et 2)*. Direction générale des produits thérapeutiques. Bureau des matériels médicaux. 31p. Disponibles : Ébauche 1 - [risk5_risque5-fra.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/ivd-rsk_idiv-rsq-fra.pdf) et Ébauche 2 - [ivd-rsk_idiv-rsq-fra.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/ivd-rsk_idiv-rsq-fra.pdf); consultés le 22 août 2008.
- Schackman BR., Scott CA., Walensky RP., Losina E., Freedberg KA. and Sax PE. (2008, October 1st). The cost-effectiveness of HLA-B*5701 genetic screening to guide initial antiretroviral therapy for HIV. *AIDS*. 22(15), 2025-2033.
- Schryer-Roy AM. (2005, October). *Knowledge translation, basic theories, approaches and applications*. 12p. Disponible : http://www.idrc.ca/uploads/user-11473620631Knowledge_Translation_-_Basic_Theories_Approaches_and_Applications_-_May_2006.pdf; consulté le 4 mars 2008.
- Science Metrix & MNBC. (2004, April). *Pharmacogenomics in Canada. Potential for Pharmacogenomics Science and Technology in Canada: Pharmaceutical Mirage or Oasis?* Report prepared for the Canadian Biotechnology Secretariat (CBS). 44p.
- Sérusclat F. (1999-2000). *Génomique et informatique : l'impact sur les thérapies et sur l'industrie pharmaceutique*. Rapport 20. Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques. Disponible : <http://www.senat.fr/rap/o99-020/o99-020.html>; consulté le 14 mars 2007.
- Shastri BS. (2006, January-February). Pharmacogenetics and the concept of individualized medicine. *Pharmacogenomics J.* 6(1), 16-21.

- Shin J., Kayser SR. and Langaee TY. (2009, April 1st). Pharmacogenetics: from discovery to patient care. *Am J Health Syst Pharm.* 66(7), 625-637.
- Sieff ME. (2003, June). Media frames of mental illnesses: The potential impact of negative frames. *Journal of Mental Health.* 12(3), 259-269.
- Smart A., Martin P. and Parker M. (2004). Tailored medicine: Whom will it fit? The ethics of patient and disease stratification. *Bioethics.* 18(4), 322-343.
- SmartBrief. (2008, July 10). *DNA Direct and Iverson Genetics Announce Partnership to Provide Personalized Patient Reports for Warfarin Dosing Test Results.* San Francisco and Seattle. Press release Newswire. Disponible : <http://www.smartbrief.com/news/aaaa/industryPR-detail.jsp?id=2F602581-1F45-400F-ACBB-285CC548DF80>; consulté le 4 septembre 2008.
- Snyderman R. and Langheier J. (2006, March 27). Prospective health care: the second transformation of medicine. *Genome Biology.* 7, 104.1-104.7.
- Spear BB., Heath-Chiozzi M. and Huff J. (2001, May). Clinical application of pharmacogenetics. *Trends in Molecular Medicine.* 7(5), 201-204.
- Stafford, RS. (2008, April 3). Regulating Off-Label Use – Rethinking the Role of the FDA. *N Engl J Med.* 358(14), 1427-1429.
- Steimer W. and Potter JM. (2002, January). Pharmacogenetic screening and therapeutic drugs. *Clinica Chimica Acta.* 315(1-2), 137-155.
- Stipp D. (2000, October 30). A DNA tragedy. *Fortune.* 142(10), 170-174.
- Sudsawad P. (2007, August). *Knowledge translation, introduction to models, strategies, and measures.* University of Wisconsin-Madison. The National Center for the Dissemination of Disability Research. Southwest Educational Development Laboratory (SEDL). 41p.
- Sussman S., Valente TW., Rohrbach LA., Skara S. and Pentz MA. (2006). Translation in the health professions converting science into action. *Evaluation & the Health Professions.* 29(1), 7-32.
- Svendsen MN. and Koch L. (2006, April). Genetics and prevention: a policy in the making. *New Genetics and Society.* 25(1), 52-68.
- Swen JJ., Huizinga TW., Gelderblom H., et al. (2007, August). Translating Pharmacogenomics: Challenges on the Road to the Clinic. *PLoS Med.* 4(8), e209.
- Tambor ES., Bernhardt BA., Rodgers J., et al. (2002) Mapping the human genome: an assessment of media coverage and public reaction. *Genet. Med.* 4(1), 31-36.

- Tansey J. (2003). *The prospects for governing biotechnology in Canada*. Electronic Working Papers Series. W. Maurice Young Centre for Applied Ethics. University of British Columbia, Canada. 76p. Disponible : <http://www.ethics.ubc.ca/workingpapers/deg/deg001.pdf>; consulté le 4 février 2008.
- TA-Swiss. (2004). *Vers des médicaments individualisés*. Résumé de l'étude « Pharmacogénétique et Pharmacogénomique ». Centre d'évaluation des choix technologiques TA-Swiss, Zürich, Suisse. 16p. Disponible : http://www.ta-swiss.ch/a/biot_phar/2004_48A_KF_Pharmakogen_f.pdf; consulté le 3 février 2008.
- Teutsch SM. and Berger ML. (2005). Misaligned incentives in America's health: who's minding the store? *Ann Fam Med*. 3(6), 485-487.
- The Royal Society. (2005, September). *Personalised medicines: hopes and realities*. The Royal Society, Science policy section. London, UK. 56p. Disponible : <http://royalsociety.org/displaypagedoc.asp?id=23244>; consulté le 14 mars 2008.
- The Royal Society. (1985). *The Public Understanding of Science (Bodmer Report)*. The Royal Society of London, UK. 46p. Disponible : <http://royalsociety.org/displaypagedoc.asp?id=26406>; consulté le 10 décembre 2008.
- Thomas S. (2004). Society and ethics – the genetics of disease. *Current Opinion in Genetics & Development*. 14(3), p287-291.
- Thrall JM. (2004). Personalized medicine. *Radiology*. 231, 613-616.
- Tobin GA. and Begley CM. (2004, November). Methodological rigour within a qualitative framework. *J Adv Nurs*. 48(4), 388-396.
- Tollman P., Guy P., Altshuler J., et al. (2001, November). *A revolution in R&D: How genomics and genetics are transforming the biopharmaceutical industry*. Report. The Boston Consulting Group. 64p. Disponible : http://www.heartland.org/custom/semod_policybot/pdf/10744.pdf; consulté le 22 août 2008.
- The Academy of Medical Sciences. (2007, December). *Optimizing stratified medicines R&D: addressing scientific and economic issues*. 28p. Report. Disponible : www.acmedsci.ac.uk/download.php?file=/images/publication/120151486883.pdf; consulté le 21 août 2008.
- Trevino V., Falciani F. and Barrera-Saldana HA. (2007, September-October). DNA Microarrays: a powerful genomic tool for biomedical and clinical research. *Mol Med*. 13(9-10), 527-541.
- TriMark. (2007, August). *Personalized medicine: Trends, industry participants, product overviews and market drivers*. Market report. TriMark Publications. 87p.

- Trueman N. (2005). *Mapping out the future of regulatory pharmacogenetics*. Pharmalicensing.com : Open innovation for the life sciences. Disponible : http://pharmalicensing.com/public/articles/view/1130843455_43674d3f7def8; consulté le 25 août 2008.
- Trusheim MR., Berndt ER. and Douglas FL. (2007, April). Stratified medicine: strategic and economic implications of combining drugs and clinical biomarkers. *Nature Reviews Drug Discovery*. 6, 287-293.
- Tucker G. (2004). Pharmacogenetics—expectations and reality. *BMJ*. 329, 4-6.
- UK Pharmacogenetics Study Group (PSG). (2006, July). *Policy issues in pharmacogenetics*. Policy Briefs. 14p.
- UNESCO. (2003, October 16). *International Declaration on Human Genetic Data*. Paris, France. Disponible : http://portal.unesco.org/fr/ev.php-URL_ID=17720&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html; consulté le 23 août 2008.
- UNESCO. (1997, 11 novembre). *Déclaration universelle sur le génome humain et les droits de l'Homme*. Paris, France. Disponible : http://portal.unesco.org/fr/ev.php-URL_ID=13177&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html ; consulté le 17 février 2008.
- Van Delden J., Bolt I., Kalis A., et al. (2004, August). Tailor-made pharmacotherapy: future developments and ethical challenges in the field of pharmacogenomics. *Bioethics*. 18(4), 303-321.
- Van den Akker-van Marle ME., Gurwitz D., Detmar SB., et al. (2006, July). Cost-effectiveness of pharmacogenomics in clinical practice: a case study of thiopurine methyltransferase genotyping in acute lymphoblastic leukemia in Europe. *Pharmacogenomics*. 7(5), 783-792.
- Van der Maren JM. (1996). *Méthodes de recherche pour l'éducation : Éducation et formation, fondements*. 2^e édition. De Boeck Université. 504p.
- Veenstra DL., Higashi MK. and Phillips KA. (2000). Assessing the cost-effectiveness of pharmacogenomics. *AAPS PharmSci*. 2(3), article 29. 11p.
- Vizirianakis IS. (2002, April). Pharmaceutical education in the wake of genomic technologies for drug development and personalized medicine. *Eur J Pharm Sci*. 15(3), 243-250.
- Wang L-N. (2007, June 27). General public will expect pharmacist to know about pharmacogenetics. *The Pharmaceutical Journal*. 278, 739-740.
- Warner S. (2004). Diagnostics + Therapy = Theranostics. *The Scientist*. 18(16), 38.

- Warnex. (2007, January 27). *Warnex to Perform Pharmacogenetic Services for Schering-Plough Canada*. News. Disponible : <http://www.warnex.ca/en/news-events/press-release.php?id=122>; consulté le 15 février 2008.
- Webb T. (2004, June 20). GlaxoSmithKline facing UK lawsuit over anti-depressant. *The Independent*. News. Disponible : <http://www.independent.co.uk/news/business/news/gsk-facing-uk-lawsuit-over-antidepressant-755776.html>; consulté le 24 août 2008.
- Webster A., Martin, P., Lewis G., et al. (2004, September). Integrating pharmacogenetics into society: in search of a model. *Nature Reviews Genetics*. 5, 663-669.
- Weinshilboum R. and Wang L. (2004, September). Pharmacogenomics: bench to bedside. *Nat Rev Drug Discov*. 3(9), 739-48.
- Weinshilboum R. (2003, February,6). Inheritance and drug response. *The New England Journal of Medicine*. 348(6), 529-537.
- Wertz DC. (2003). Ethical, social and legal issues in pharmacogenomics. *Pharmacogenomics J*. 3(4),194-196.
- Westfall JM., Mold J. and Fagna L. (2007). Practice-Based Research - "Blue Highways" on the NIH Roadmap. *JAMA*. 297, 403-406.
- Wideroff L., Vadaparampil ST., Greene MH., et al. (2005, October). Hereditary breast/ovarian and colorectal cancer genetics knowledge in a national sample of US physicians. *J Med Genet*. 42(10),749-755.
- Wieczorek SJ. and Tsongalis GJ. (2001, June). Pharmacogenomics: will it change the field of medicine? *Clinica Chimica Acta*. 308(1-2), 1-8.
- Wilkinson GR. (2005, May 26). Drug metabolism among Patients in Drug Response. *New Englang Journal of Medicine*. 352(21), 2211-2221.
- Williams-Jones B. and Ozdemir V. (2008). Pharmacogenomic promises: reflections on semantics, genohype and global justice. (p.203-220). In : *Emerging Technologies: From Hindsight to Foresight*. Einsiedel, E. (ed). UBC Press, Vancouver, Canada. 343p.
- Williams-Jones B. and Corrigan O. (2003). Rhetoric and hype: where's the 'ethics' in pharmacogenomics? *Am J Pharmacogenomics*. 3(6), 375-383.
- Woelderink A., Ibarreta D., Hopkins MM. et al. (2006, January-February). The current clinical practice of pharmacogenetic testing in Europe : TPMT and HER2 as case studies. *Pharmacogenomics J*. 6(1), 3-7.
- Wolf CR., Smith G. and Smith RL. (2000, April 8). Science, medicine and the future: Pharmacogenetics. *BMJ*. 320(7240), 987-990.

- Wortman M. (2001, January). Medicine gets personal. *Technology Review*. 104(1), 72-78.
- Wysocki AB. and Bookbinder M. (2005, April). Implementing clinical practice change: A practical approach. *Home Health Care Management & Practice*. 17(3), 164-174.
- Zhou SF., Di YM., Chan E., et al. (2008, October). Clinical pharmacogenetics and potential application in personalized medicine. *Curr Drug Metab*. 9(8), 738-784.
- Zdanowicz MM. and Weston GS. (2006, Fall). Pharmacogenomics in the professional pharmacy curriculum: content, presentation and importance. *The International Journal of Pharmacy Education*. 2, 1-12.
- Zika E., Gurwitz D. and Ibaretta D. (2006, April). *Pharmacogenetics and pharmacogenomics: State-of-the-art and potential socio-economic impact in the EU*. Commission européenne. JRC-IPTS. EUR22214-EN. 188p. Disponible : www.biotechnologyireland.com/SITE/UPLOAD/.../pharmacoEU.pdf; consulté le 30 mars 2008.

APPENDICES

Appendice 1 - Fondements de base de la génétique

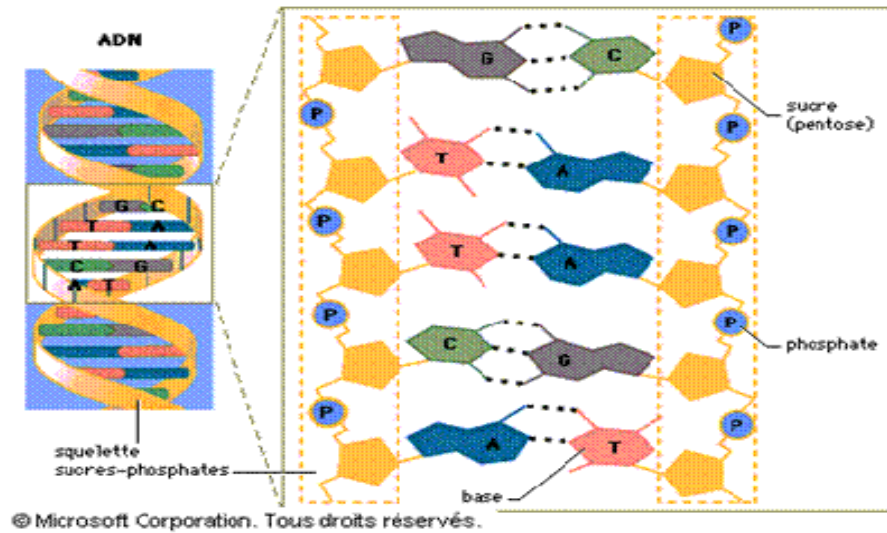


Figure 19. Squelette de l'ADN : l'ADN est une double chaîne de nucléotides. Les nucléotides sont constitués d'une base azotée purique (Adénine et Guanine) ou pyrimidique (Cytosine, Thymine et Uracile), un pentose (ribose ou désoxyribose) et un groupement phosphate. Le groupement phosphate est lié au pentose du nucléotide suivant. Le polymère est donc constitué d'un squelette régulier formé d'une succession de pentoses et de groupements phosphate, le pentose portant l'une des bases azotées comme chaîne latérale. Dans l'ADN, l'Adénine se lie à la Thymine et la Cytosine à la Guanine. Dans l'ARN, l'Uracile remplace la Thymine (Lewis 2004).

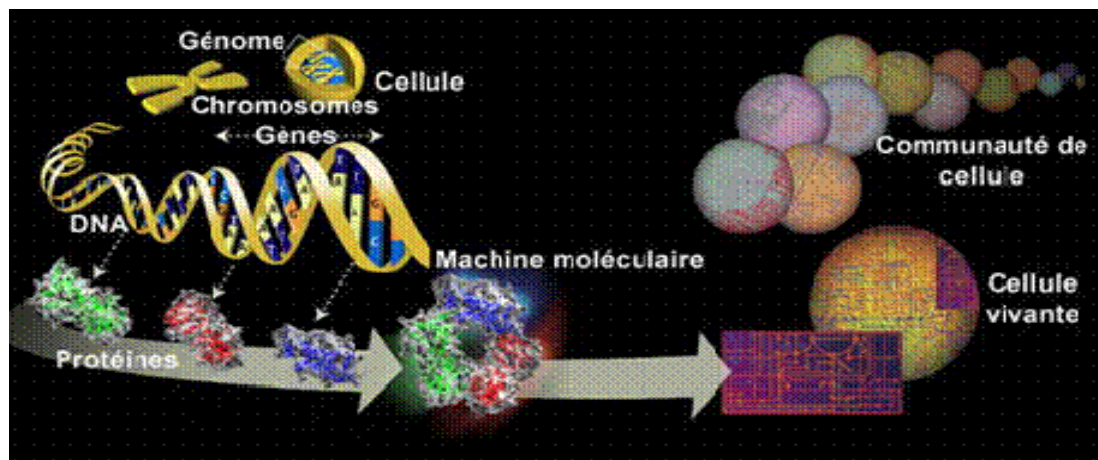


Figure 20. Fonctions générales de l'ADN : le matériel génétique de chaque individu est retrouvé dans le noyau des cellules encodées dans la structure de l'ADN. Cependant, l'ADN ne participe pas directement aux opérations de la cellule; seules les protéines exécutent les programmes dictés par l'ADN pour ensuite former les autres macromolécules qui forment les tissus et le squelette, etc. Associé à diverses protéines, l'ADN est replié et enroulé de façon très complexe; la double hélice qu'il forme constitue la structure du chromosome. Chaque chromosome comprend une très longue molécule d'ADN représentant des milliers de gènes. C'est précisément grâce à ce regroupement de gènes en chromosome que la réplication et la distribution d'un nombre aussi élevé de gènes est possible. Chaque gène occupe une position spécifique le long de la molécule (locus). Lorsqu'une cellule se divise, son ADN est copié et transmis à la génération suivante. Ainsi, les 46 chromosomes de nos cellules somatiques constituent en fait deux jeux de 23 chromosomes, soit un jeu paternel et un jeu maternel. Les cellules reproductrices, ou gamètes, possèdent 23 chromosomes; 22 autosomes et un chromosome sexuel, X ou Y (Lewis 2004).

**Appendice 2 - AmpliChipCYP450 de Roche Molecular Diagnostics
(Plateforme Affymetrix : système de lecture de puces
GeneChip®3000Dx)**



Figure 21. L'AmpliChipCYP450 de Roche Molecular Diagnostics est un test (biopuce) de génotypage des enzymes de métabolisation (phase I – pharmacocinétique) CYPs450 2D6 et 2C19. Le test peut détecter 31 polymorphismes-mutations, dont les délétions et les duplications de gènes, nombreuses pour le CYP2D6. Ce test nécessite un extrait de sang du patient et s'utilise avec le système de lecture de biopuce GeneChip®3000Dx conçu par Affymetrix. Le test doit donc être effectué en laboratoire. Il comporte cinq étapes : 1) une amplification de l'ADN purifiée par PCR; 2) les produits amplifiés du PCR sont fragmentés (avec des enzymes DNase et RNase) et marqués (biotine); 3) les fragments d'ADN marqués sont ensuite hybridés aux oligonucléotides localisés sur la puce, puis colorés pour produire des signaux fluorescents dont l'intensité est captée par un lecteur au laser (GeneChip). L'hybridation est ensuite analysée à l'aide d'un logiciel pour identifier les polymorphismes présents pour les CYPs2D6 et 2C19. Le génotype est corrélé au phénotype connu (ML, MI, MU) et ensuite l'ajustement d'une thérapie est effectué par le médecin selon le phénotype (Roche Diagnostics 2007). Voir : http://www.amplichip.us/documents/CYP450_P.I._US-IVD.pdf; consulté le 3 mars 2008.

Appendice 3 - Synthèse des études qualitatives effectuées à l'international sur la PGt

Tableau XXV
Synthèse des études abordant le thème : représentations et constructions sociales de la PGt

Références	THEMES DE L'ETUDE	OBJECTIFS	RÉSULTATS	MÉTHODES – RÉPONDANTS
Hedgecoe 2003 UK	Construction sociale de la PGx	Explorer comment les interprétations sociales forgent le nom des disciplines	La PGx est née des intérêts commerciaux de la PGt Le battage publicitaire de la génomique est utilisé pour attirer le support des législateurs et des financeurs dans le développement de la PGt	Source : documents Analyse : théorie de sociologie des attentes et construction sociale des technologies (SCOT)
Hedgecoe 2003 UK	Construction sociale de la PGt	Analyser le développement de la PGt	Les attentes sont des ressources dans le développement d'une technologie Les technologies, les industries et les problèmes éthiques sont co-construits	Source : documents Analyse : théorie de sociologie des attentes
Hedgecoe 2006 UK	Construction des attentes et des représentations sociales. Réponses de la communauté scientifique aux controverses et aux influences externes	Explorer empiriquement une étude de cas de controverse de PGt (découverte du lien Tacrine-APOE4) Associer deux théories antagonistes de sociologie	Les articles de revues (hors du <i>Core-Set</i> , non-spécialistes, financeurs et législateurs) continuent de citer des résultats rejetés scientifiquement et éthiquement par les spécialistes de l'Alzheimer (<i>le Core-Set</i>) Les gens hors du <i>Core-Set</i> ignorent les controverses, créent des attentes et propagent des promesses de médecine personnalisée ainsi qu'une image inexacte (<i>Science Alien</i>) de la PGt	Source : documents et perspectives d'experts (UK et USA) (n=27) Domaines d'expertises : cliniciens et chercheurs spécialisés en Alzheimer, industries pharmaceutiques (Tacrine) Analyse : théories du <i>Core-Set</i> et de la sociologie des attentes

Tableau XXVI
Synthèse des études abordant le thème : réglementation de la PGt

Références	THEMES DE L'ETUDE	OBJECTIFS	RÉSULTATS	MÉTHODES – RÉPONDANTS
Melzer 2003 UK	Réglementation de la PGt Développement commercial de la PGt Besoins et barrières à l'intégration de la PGt	Cerner le futur de la PGt Dégager les connaissances et la réglementation nécessaires à une utilisation adéquate de la PGt	L'intégration de la PGt sera graduelle et non révolutionnaire Barrières : Manque de données probantes, complexité de la PGt, manque d'éducation génétique des médecins et des pharmaciens Besoins : Financer la recherche (création de données probantes), évaluer la validité clinique des tests de PGt, éduquer les professionnels à la génétique	Source : perspectives d'experts de plusieurs disciplines (EU–É.U.) et de patients. Entretiens semi-structurés et <i>focus groups</i> Domaines d'expertises : gouvernements, santé publique, industries (pharmas et biotechs), chercheurs-cliniciens, pharmaciens, économistes, généticiens, éthiciens et bioinformaticiens.
Hogarth 2006 UK	Réglementation de la PGt : -développement de médicaments; -enjeux de la validation de biomarqueurs; -essais cliniques avec PGt; -codéveloppement (tests-médicaments); - <i>tests maisons</i> de PGt.	Informer Santé Canada sur la réglementation de la PGt dans d'autres pays Évaluer les réglementations existantes et les besoins des régulateurs.	-Lenteur du développement de la PGt proactivité de la FDA dans la réglementation Pharmaceutique : il faut attendre avant de réguler le domaine (il ne faut pas aller au-devant de la science) Diagnostic : il faut réguler et inclure l'industrie diagnostique (motivations financières dans les politiques)	Rapport : Perspectives de l'industrie pharmaceutique et diagnostique Étude générale : -Entretiens (n=150) et <i>focus groups</i> avec divers experts (régulateurs industriels, cliniciens, patients et législateurs) -Observation lors de quatre réunions d'experts sur la PGt

Phillips 2006 USA	Réglementation de la PGt : - tests de PGt; - PGt en milieu de pratique clinique; - données de PGt; - cycle de vie d'un produit de PGt.	Identifier les enjeux rencontrés par la FDA quant à l'application de la PGt	Il y a consensus dans la littérature sur : - le besoin de réglementations et de motivations pour développer la PGt; - la FDA est l'agence qui doit s'occuper de la réglementation de la PGt : elle est déjà proactive et a développée plusieurs initiatives; - la réglementation de la PGt est complexe et demande de nouvelles approches et expertises de réglementation.	Source : documents sur la réglementation de la PGt aux É.U. Collectes de données : PubMed, Proquest, NewPaper, Portail Web FDA, Google. : perspectives de l'industrie, des gouv. et du milieu académique. Échantillon (n=210; 1998-2005) : 1/3 FDA, 1/3 journaux révisés par des pairs, 1/3 rapports Internet Cadre d'analyse : théorie de diffusion des technologies
--	--	---	---	--

Tableau XXVII
Synthèse des études abordant le thème : enjeux de la PGt

Références	THEMES DE L'ETUDE	OBJECTIFS	RÉSULTATS	MÉTHODES – REpondants
TA-Swiss 2004 Suisse	Enjeux de la PGt : -coûts; -protection des données génétiques; -personnalisation de la médecine; -biobanques et brevets; -débat public; -réglementation; -éducation des professionnels.	Apporter des éclaircissements sur les avantages et les risques de la PGt Contribuer à un débat général plus large, plus nuancé et plus raisonné	Bénéfices : -efficacité et sécurité des médicaments. Risques : -déterminisme; -inégalité d'accès aux médicaments; -utilisation abusive des données par les assureurs; -pression envers les médecins; -incertitudes des médecins (influence dans la relation patient-médecin).	Sources : documents et perspectives d'experts de plusieurs disciplines (n=16) Domaines d'expertise : médecins, juristes, économistes, sociologues
Hedgecoe 2005 UK	Enjeux éthiques de la PGt : -statut épistémologique de l'Herceptin et impact éthique -consentement éclairé	Explorer les enjeux du consentement éclairé pour l'Herceptin	Les cliniciens appliquent un consentement selon le statut épistémologique d'un traitement et non selon l'éthique Le consentement en milieu de pratique clinique est flexible, contingent et contextuel La réglementation des tests de PGt doit être effectuée au cas par cas vu l'hétérogénéité des tests	Source : perspectives de spécialistes du cancer du sein (UK) (n=25) : entretiens semi-structurés Domaines d'expertises : cliniciens, chercheurs, pharmaciens oncologistes Analyse : théorie de sociologie des attentes et SCOT (flexibilité interprétative)

The Royal Society 2005 UK	<p>Enjeux cliniques de la PGt : -rôle des professionnels; -délivrance.</p> <p>Enjeux éthiques et sociaux de la PGt : -exceptionnalisme génétique; -implications sociales des choix individuels; -ethnicité; -équité et confidentialité; -coût et médicaments orphelins.</p>	<p>Évaluer les espoirs et les réalités de la PGt (médecine personnalisée) et éduquer le public</p>	<p>-Besoin d'avis impartiaux pour faire des choix informés</p> <p>-Un test de PGt doit être obligatoire si produits combinés (test-médicament)</p> <p>-Le public est inquiet face au manque de connaissances en génétique des décideurs et des médecins (délivrance et gestion)</p> <p>-Les tests de PGt ne doivent pas être accessibles en vente libre</p>	<p>Source : perspectives du public (n=76). Ateliers de travail : Londres (n=28), Manchester (n=24) et Oxford (n=24)</p> <p>Stratification par l'ethnie (blanc, noir, asiatique) et l'âge (moins et plus de 55 ans)</p> <p>Questionnaire et études de cas trois scénarios : Dx d'effets indésirables, Dx de maladie, essais cliniques</p>
Almarsdottir 2005 Irlande	<p>Expériences personnelles avec les médicaments</p> <p>Développement de médicaments pour les 40 prochaines années (prédictions aux 10 ans)</p>	<p>Explorer les perceptions de la population quant au futur des pharmaceutiques; spécifiquement les médicaments de PGt</p>	<p>Les participants croient que les médicaments PGt seront plus dispendieux et mèneront à des inégalités locales et globales</p> <p>La population veut d'abord améliorer les médicaments commercialisés avant de développer des tests de PGt</p> <p>Les participants croient que les besoins et l'acceptabilité de la population doit être respectés quant au développement de la PGt</p>	<p>Source : perspectives du public (n=42 : 19 hommes et 23 femmes entre 26 -79 ans) : <i>focus groups</i> : milieu urbain (n=5) et rural (n=3)</p> <p>Inclusion : parents, malades chroniques et utilisateurs de médicaments</p> <p>Analyse : questionnaires et études de cas : scénarios prédictifs : conséquences du PGH (40 ans)</p>
Martin 2006 UK	<p>Chapitre 4 : enjeux cliniques de la PGt</p> <p>(N.B. Les autres chapitres n'ont pas la description de la méthodologie)</p>	<p>Général : évaluer le développement commercial et clinique, la réglementation et les enjeux éthiques de la PGt</p> <p>Chapitre 4 : identifier les enjeux clés de l'utilisation de PGt</p>	<p>Facteurs d'adoption : efficacité des traitements, aide à la décision, création d'information clinique, réduction des coûts du système de santé, réallocation des ressources</p> <p>Barrières d'adoption : manque de données probantes, complexité de la science, faible utilité clinique (système efficace déjà en place), coûts</p>	<p>Source : perspectives de professionnels du UK (n=21) : entretiens et études de cas</p> <p>Domaines d'expertises : médecins, infirmières, pharmaciens, chercheurs-cliniciens.</p> <p>Quatre scénarios : Clozapine, Warfarin, 6-mercaptopurines, Isoniazide.</p>

Rogausch 2006 Allemagne	Enjeux cliniques de la PGt : -craintes, attentes et espoirs des médecins et des patients quant aux tests de PGt pour l'asthme	Explorer l'impact de la PGt dans la pratique clinique	96 % des patients et 52 % des médecins apprécient les tests de PGt pour l'asthme. Les deux groupes doivent être éduqués différemment selon leurs craintes : -Craintes patients : résultats de tests non favorables (35 %), violation vie privée (36 %); -Craintes médecins : pression pour faire les tests (72 %) et discrimination des patients par les assureurs (61 %).	Source : perspectives de professionnels et du public Entretiens téléphoniques avec des médecins (n=106) et des patients (n=196) souffrant de maladie chronique pulmonaire obstructive
Calnan 2006 UK	Enjeux cliniques de la PGt	Évaluer les enjeux professionnels d'intégration de la PGt	Barrières d'adoption : manque de ressources et de disponibilité des laboratoires, difficulté d'appliquer une pratique médicale basée sur la preuve, influence des collègues Facteurs d'adoption : pression des patients, influence des collègues	Source : perspectives de généticiens cliniques : entretiens
Hedgecoe 2006 UK	Enjeux éthiques et cliniques de la PGt	Explorer les enjeux éthiques des tests de PGt selon les professionnels et bioéthiciens	La résistance est documentée (varie selon les enjeux éthiques et contexte) Les problèmes éthiques des tests de PGt doivent être réglés au cas par cas vu l'hétérogénéité des tests	Sources : documents et entretiens avec des spécialistes (cancer du sein, Alzheimer (utilisateurs de PGt) Analyses : théorie de sociologie des attentes et SCOT et de bioéthique contextuelle

Trimark 2007 USA	Enjeux commerciaux : perspectives des répondants sur les tendances du marché, industries, produits	La majeure partie du rapport est purement descriptive sur les dernières tendances, industries et produits du marché de la médecine personnalisée Une petite section du rapport consiste à évaluer les perspectives des gens de l'industrie sur ces sujets	Plusieurs tests, médicaments ciblés et industries décrites Les répondants ont donné leurs points de vue sur : 1) les forces du marché : les bénéfices de la PGt pour les patients et les essais cliniques, les réglementations des groupes de patients ; 2) défis de la médecine personnalisée : manque de données probantes, réglementation peu claire, segmentation des marchés, complexité dans les essais cliniques, VDGS non obligatoire par la FDA. Les médecins sont vus comme très résistants à la médecine personnalisée.	Sources : publications et réunion d'associations de marchands, brochures de produits, catalogues et publications de compagnies (rapports financiers et annuels, applications à la FDA) Bases de données : WHO, Eurostat, OECD, UN. Entretiens : représentants des ventes et marketing, fondateurs, PDGs et vice-présidents de compagnies (médecine personnalisée)
PCAST <i>(President's council of Advisors on Science and Technology)</i> 2008 USA	Enjeux légaux, éthiques, Professionnels et économiques : -tests de PGt; -réglementation; -remboursement; -propriété intellectuelle; -vie privée-confidentialité; -éducation des médecins et patients.	Développer des recommandations pour ces enjeux spécifiques	Sélection de 3 secteurs prioritaires ou des actions politiques (recommandations de PCAST) sont plus urgentes : 1) validation des tests et financement de la recherche translationnelle; 2) réglementation des tests : critères de risques, standards des études, coordination CLIA-CMS, codéveloppement, réétiquetage, support informatique décisionnel; 3) remboursement : besoin de plans attrayants	Source : perspectives de plusieurs parties prenantes telles que des institutions académiques, industries diagnostics, pharmaceutiques, assurances, biotechnologies, capitaux de risques, associations de professionnels et de marchands, agences gouvernementales, fournisseurs et groupes de patients
Issa 2009 USA	Acceptabilité de l'adoption de la médecine personnalisée pour les patients	Évaluer : -la compréhension et les connaissances de la médecine personnalisée; -le processus de prise de décision des tests de PGt ; -la valeur pour les patients de recevoir ce genre de traitement.	-Appui considérable des patients envers la PGt, mais ceux-ci sont préoccupés par les enjeux éthiques de vie privée et la confidentialité (accès par assureurs, coûts du test) -Les patients ont une volonté de payer eux-mêmes les tests si la maladie associée aux tests de PGt est à haut risque (cancer), contrairement à une maladie chronique à faible risque (cholestérol élevé)	Source : perspectives de patients recrutés d'une clinique externe du <i>The Methodist Hospital in Houston, Texas, USA</i> 4 focus groups de 8 à 10 patients

Appendice 4 - Résultats de la collecte de données des sources documentaires

■ Corpus 1 : Presse populaire et magazines (médias écrits)

Un total de 49 documents, dont 42 documents francophones et 7 anglophones est inclus à ce corpus. Ces documents proviennent de la base de données électronique Bibliobranchée de l'Université de Montréal. Tous les documents sélectionnés ne portent pas spécifiquement sur la PGt mais en parlent ou la mentionnent dans le texte. Le Tableau XXVIII (p.ix) énumère le nombre de documents pertinents incorporés à l'échantillon d'analyse selon les années de publication. Le Tableau XXIX (p.lxi) expose les résultats selon les sources de la presse populaire ou des magazines francophones et anglophones. À noter que, compte tenu du peu de documents anglophones, seuls les résultats de l'analyse des documents francophones venant du Québec (n=42) ont été présentés dans le chapitre des résultats.

Tableau XXVIII

Résultats de l'échantillon de la presse populaire et des magazines
(corpus 1) selon l'année de publication

Nombre de documents inclus dans le corpus 1 : presse populaire et magazines			
Année de parution	Presse francophone	Presse anglophone	TOTAL
2005	11	0	11
2004	5	1	6
2003	6	1	7
2002	4	2	6
2001	7	1	8
2000	7	0	7
1999	1	1	2
1997	0	1	1
1996	0	0	0
1992	1	0	1
1991	0	0	0
1990	0	0	0
TOTAL	42	7	49

Tableau XXIX

Résultats de l'échantillon de la presse populaire et des magazines selon les sources francophones (QC) et anglophones (CAN)

FRANCOPHONE (QC)		ANGLOPHONE (CAN)	
Sources et date de début des archives dans Bibliobranchée	Nombres de documents inclus	Sources	Nombres de documents inclus
Commerce (01/01/1992)	1	The Canadian press (02/10/1999)	7
La Presse (02/01/1985)	9		
L'Actualité (01/01/1992)	2		
La presse canadienne (QC) (02/10/1999)	1		
Le Devoir (14/07/1992)	18		
Le Soleil (03/01/1992)	4		
Les Affaires (07/01/1989)	4		
Les Affaires plus (01/01/1992)	2		
Progrès-Dimanche (19/01/1997)	1		
TOTAL	42	TOTAL	7

Corpus 2 : Journaux professionnels du Québec et du Canada

Un total de 27 documents, dont 6 des journaux professionnels québécois et 21 canadiens est inclus à ce corpus. Ces documents proviennent de journaux disponibles gratuitement sur Internet. Les Tableaux XXX (p.lxiii) et XXXI (p.lxiv) présentent ces différents journaux, au Québec et au Canada, respectivement. Tous les documents sélectionnés ne portent pas spécifiquement sur la PGt mais en parlent ou la mentionnent dans le texte. Le Tableau XXXII (p.lxiv) énumère le nombre de documents inclus à l'échantillon d'analyse selon l'année de publication et le Tableau XXXIII (p. lxv) selon les sources des journaux québécois et canadiens.

Tableau XXX

Différentes sources sélectionnées pour la collecte
de données des journaux professionnels du Québec (corpus 2)

Titre des journaux	Groupes de professionnels associés	Adresse Internet	Intervalle de recherche (archives disponibles)
QUÉBEC			
Actualité Pharmaceutique	ND	http://www.pharmacyconnects.com/	Seulement l'année 2003
Actualité Médicale	AMLFC (Association des médecins de famille canadiens)	http://www.amlfc.org/Pages/Publications/actualite_med.html	2000-2005
Québec Pharmacie	Pharmaciens	http://www.Québecpharmacie.org/	1993-2005
Le Collège (Bulletin)	CMQ (Collège des médecins du Québec)	http://www.cmq.org/Search.aspx	ND
Le Clinicien	ND		2001-2005
Le médecin du Québec	FMOQ (Fédération des médecins omnipraticiens du Québec)	http://www.fmoq.org	1990-2005 (archives 1980; pdf 2000)
Le Spécialiste	FMSQ (Fédération des médecins spécialistes du Québec)	http://www.fmsq.org/fmsq/publications/special/special.html	1999-2005
Pharm'as-tu lu?	Département de pharmacie de la Cité de la santé Laval	http://www.citesante.laval.qc.ca/pharmaci/bulletin.html	1997-2005
Pharmactuel	APES (Association des pharmaciens d'établissement Québec)	http://www.pharmactuel.com/	2000-2005

Tableau XXXI

Différentes sources sélectionnées pour la collecte
de données des journaux professionnels du Canada (corpus 2)

Titre des journaux	Groupes de professionnels associés	Adresse Internet	Intervalle de recherche (archives disponibles)
CANADA			
BULLETIN	AMLFC (Association des médecins de langue française du Canada)	http://www.amlfc.org/	1990-2005
<i>Canadian Health Manager</i>	ND	www.chmonline.ca	
Journal de l'association médicale du Canada* (JAMC)	Journal indépendant (soumission d'articles et comité de lecture)	http://www.cmaj.ca	1990-2005 (pdf à partir de 1997)
Le médecin de famille canadien	(FMC) Fédération des médecins de famille du Canada	http://www.cfpc.ca	2001-2005
<i>Medical Post</i>	Journal indépendant	http://www.medicalpost.com/	2000-2005
<i>Pharmacy Post et Pharmacy Practice</i>	ND	http://www.pharmacyconnects.com/	1996-2005

*Le journal de l'association médicale du Canada est un journal pouvant être classé également dans le corpus des journaux scientifiques.

Tableau XXXII

Résultats de l'échantillon des journaux professionnels
classés selon l'année de publication et le type de document

Année de publication	Journaux professionnels Québec		Journaux professionnels Canada		TOTAL
	Textes d'opinions	Documents informatifs	Textes d'opinions	Documents informatifs	
2005	0	0	1	2	3
2004	0	0	0	1	1
2003	0	2	3	1	6
2002	0	1	0	2	3
2001	1	1	2	7	11
2000	1	0	0	0	1
1999	0	0	2	0	2
TOTAL	2	4	8	13	27

Tableau XXXIII

Résultats de l'échantillon des journaux professionnels classés
selon les sources et le type de document

QUÉBEC			CANADA		
Titre du journal	Nombre de documents inclus		Titre du journal	Nombre de documents inclus	
	Textes opinions	Autres types de document		Textes opinions	Autres types de document
Actualité pharmaceutique	0	0	<i>Canadian Health manager</i>	0	1
Actualité médicale	1	0	Journal de l'association médicale du Canada* (JAMC)	6	1
Québec pharmacie	0	0	Le médecin de famille canadien (MFC)	2	1
Le Collège (CMQ)	0	0	<i>Medical Post</i>	0	9
Le Clinicien	0	0	<i>Pharmacy Post</i>	0	0
Le médecin du Qc	0	2	<i>Pharmacy Practice</i>	0	1
Le Spécialiste	0	0			
Pharm'as-tu lu?	0	1			
Pharmactuel	1	1			
TOTAL QUÉBEC	2	4	TOTAL CANADA	8	13

■ Corpus 3 : Documents gouvernementaux et paragouvernementaux du Québec et du Canada

Un total de 26 documents a été inclus à l'échantillon de ce corpus, dont 11 d'institutions du Québec et 15 du Canada. Le Tableau XXXIV (p.lxvi) expose les résultats des recherches effectuées sur les différents portails des gouvernements du Québec et du Canada selon l'année de publication. Les Tableaux XXXV (p.lxvi) et XXXVI (p.lxvii) présentent les résultats des documents inclus dans le corpus selon les organismes et les ministères des gouvernements du Québec et du Canada, respectivement. Tel que pour le corpus précédent, les documents dans ce corpus ne portent pas spécifiquement sur le phénomène de la PGt mais en parlent ou la mentionnent.

Tableau XXXIV

Résultats de l'échantillon des documents gouvernementaux et
paragouvernementaux (corpus 3) classés selon l'année de publication

Nombre de documents gouvernementaux et paragouvernementaux inclus dans l'échantillon			
Année de publication	Institutions Québec	Institutions Canada	TOTAL
2005	6	5	11
2004	1	1	2
2003	3	3	6
2002	0	3	3
2001	0	3	3
2000	1	0	1
TOTAL	11	15	26

Tableau XXXV

Résultats de l'échantillon des documents gouvernementaux et
paragouvernementaux québécois classés selon les institutions

Institutions québécoises	Nombre de documents inclus
AETMIS (Agence d'évaluation des technologies et des modes d'interventions)	2
Assemblée nationale du Québec (travaux parlementaires) (mémoires présentés aux travaux parlementaires)	2
CEST (Commission de l'éthique de la science et de la technologie)	1
CSBE (Conseil de la santé et du bien-être) (mémoire)	1
CST (Conseil de la science et de la technologie) (mémoires)	2
MSSS (Ministère de la santé et des Services sociaux)	2
Génome Québec (OSBL public-privé) (mémoire)	1
TOTAL	11

Tableau XXXVI

Résultats de l'échantillon des documents gouvernementaux
et paragouvernementaux canadiens classés selon les institutions

Institutions canadiennes	Nombre de documents inclus
Assemblée nationale du Canada (travaux parlementaires)	3
Industrie Canada – <i>Strategis</i>	1
Santé Canada -Commission d'avenir sur les soins de santé au Canada, -Conseil consultatif des sciences (2001 et 2003), -Projet MOXXI	4
Gouvernement de l'Ontario	2
Rapports et conférences du BIOportail (biotechnologie) -GE ³ DS (Génome Canada) (OSBL public-privé) -Centre national des arts	2
CCCB (Conseil consultatif canadien des biotechnologies)	1
SCB (Secrétariat canadien des biotechnologies) : -Recherche sur l'opinion publique aux Canada et aux États-Unis 1998-2005 (BIOportail)	2
TOTAL	15

Corpus 4 : Journaux scientifiques internationaux – textes d’opinions

Un total de 65 textes d’opinions fait partie de ce corpus. Le Tableau XXXVII (p.lxviii) présente le détail de l’échantillon des journaux scientifiques internationaux selon la date de publication des textes d’opinions.

Tableau XXXVII

Résultats de l’échantillon des journaux scientifiques internationaux
(textes d’opinions) (corpus 4) classés selon l’année de publication

Année de publication	Textes d’opinions
2005	10
2004	14
2003	14
2002	7
2001	10
2000	3
1999	2
1998	3
1997	2
TOTAL	65

Appendice 5 – Certificat éthique du CÉRSS de l'Université de Montréal

04/28/2009 10:32 U DE M KINESIOLOGIE → 95143980883

NO.175 0004



Département de kinésiologie

Le 16 juillet 2008

DOSSIER N°: 698

Madame Johanne Collin
Professeure titulaire
Faculté de pharmacie
Pavillon Jean-Coutu
Bureau 2250

Madame Collin,

Le Comité d'éthique de la recherche des Sciences de la Santé a bien reçu votre demande de renouvellement du certificat d'éthique pour le projet de recherche intitulé : « Les enjeux sociaux et éthiques de la mise en application de la pharmacogénétique au Canada ».

Ce projet avait reçu un certificat d'éthique pour la période allant du 3 mai 2007 au 2 mai 2008. Nous renouvelons ce certificat d'éthique pour la période du 16 juillet 2008 au 15 juillet 2009.

Il est à souligner que vous devez, sans délai, faire part au Comité d'éthique de la recherche des sciences de la santé de toute nouvelle information (changement dans les connaissances scientifiques...) ou observation (événement négatif...) et tout changement que vous désireriez faire au protocole expérimental, qui pourraient modifier le fondement éthique sur lequel repose la poursuite de votre projet de recherche.

Lorsque le projet sera terminé, vous devrez soumettre un bref rapport au Comité sur l'aspect éthique du déroulement des différentes étapes du protocole. Il s'agit essentiellement d'informer le comité s'il y a eu des incidents et de formuler au besoin des recommandations. Nous vous communiquerons le formulaire 18b à cet effet, formulaire que vous devez nous renvoyer complété au meilleur de vos connaissances.

Je demeure à votre entière disposition si vous avez besoin de renseignements additionnels.

Veuillez agréer, Madame, l'expression de mes salutations distinguées.

Etty Bitton
Présidente intérimaire
Comité d'éthique de la recherche des sciences de la santé
CEPSUM 2100 boul. Édouard-Montpetit bureau 8237

C.P. 6128, succursale Centre-ville

Secrétariat : (514) 343-6151

97/10/31 (CERSS-5)
<http://www.kinesio.umontreal.ca>



Département de kinésiologie

DOSSIER No. 698

**COMITÉ D'ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE DES SCIENCES DE LA SANTÉ
(CÉRSS)****CERTIFICAT D'ÉTHIQUE**

Titre du projet : Les enjeux sociaux et éthiques de la mise en application de la pharmacogénétique au Canada

Sous la direction de : Johanne Collin

FES : Anick Dubois

À la réunion du 13 mars 2006, huit membres du CÉRSS étaient présents : la présidente, la vice-présidente, l'experte en éthique, l'experte en droit, deux représentants du public, le représentant de la Faculté des sciences infirmières, le représentant de la Faculté de pharmacie, la représentante de l'École d'optométrie.

Le Comité a jugé le projet mentionné ci-haut conforme aux règles d'éthique de la recherche sur les êtres humains.

Le certificat est émis pour la période du 14 avril 2006 u 13 avril 2007.

Le 14 avril 2006.

Marie-France Daniel

Présidente

Comité d'éthique de la recherche des sciences de la santé

CEPSUM, 2100, Edouard-Montpetit, bureau 7211



Département de kinésiologie

Dossier No. 698

Montréal, le 14 avril 2006

Madame Johanne Collin
Faculté de Pharmacie
Pavillon Jean-Coutu
C.P. 6128, Succursale Centre-ville
Montréal (Québec) H3C 3J7

OBJET : Certificat d'éthique

Madame Johanne Collin,

Vous avez soumis le projet intitulé « Les enjeux sociaux et éthiques de la mise en application de la pharmacogénétique au Canada » pour évaluation par le Comité d'éthique de la recherche des sciences de la santé (CÉRSS).

Je suis heureuse de vous informer que le Comité a jugé le projet conforme aux normes déontologiques. Un certificat d'éthique a donc été émis et vous est envoyé.

Le certificat d'éthique est émis pour une durée d'un an. À l'échéance, un suivi déontologique sera effectué, conformément aux normes de fonctionnement du Plan d'action ministériel en éthique de la recherche et en intégrité scientifique.

Il est aussi à souligner que vous devrez faire part au CÉRSS de toute nouvelle information (changement dans les connaissances scientifiques...) ou observation (événement négatif...) ou de tout changement au protocole expérimental, qui pourrait modifier le fondement éthique sur lequel repose votre projet de recherche.

Je vous prie de recevoir, Madame Johanne Collin, l'expression de mes salutations distinguées.

Marie-France Daniel
Présidente
Comité d'éthique de la recherche des sciences de la santé
CEPSUM, 2100 Edouard-Montpetit, bureau 7211

C.P. 6128, succursale Centre-ville
Montréal QC H3C 3J7

Secrétariat : (514) 343-6151
Télécopieur : (514) 343-2181

<http://www.kinesio.umontreal.ca>

04/28/2009

10:32

U DE M KINESIOLOGIE → 9514398083

NO.175 0003



Département de kinésiologie

Le 3 mai 2007

DOSSIER N°: 698

Madame Johanne Collin
 Professeure agrégée
 Faculté de pharmacie
 Pavillon Jean Coutu
 Bureau 2250

Madame Collin,

Le Comité d'éthique de la recherche des Sciences de la Santé a bien reçu votre demande de renouvellement du certificat d'éthique pour le projet de recherche intitulé : « *Les enjeux sociaux et éthiques de la mise en application de la pharmacogénétique au Canada* ».

Ce projet avait reçu un certificat d'éthique pour la période allant du 14 avril 2006 au 13 avril 2007. Nous renouvelons ce certificat d'éthique pour la période du 3 mai 2007 au 2 mai 2008.

Il est à souligner que vous devez, sans délai, faire part au Comité d'éthique de la recherche des sciences de la santé de toute nouvelle information (changement dans les connaissances scientifiques...) ou observation (événement négatif...) et tout changement que vous désiriez faire au protocole expérimental, qui pourraient modifier le fondement éthique sur lequel repose la poursuite de votre projet de recherche.

Lorsque le projet sera terminé, vous devrez soumettre un bref rapport au Comité sur l'aspect éthique du déroulement des différentes étapes du protocole. Il s'agit essentiellement d'informer le comité s'il y a eu des incidents et de formuler au besoin des recommandations. Nous vous communiquerons le formulaire 18b à cet effet, formulaire que vous devez nous renvoyer complété au meilleur de vos connaissances.

Je demeure à votre entière disposition si vous avez besoin de renseignements additionnels.

Veuillez agréer, Madame, l'expression de mes salutations distinguées.

Marie-France Daniel
 Présidente
 Comité d'éthique de la recherche des sciences de la santé
 CEPsum, 2100 Édouard-Montpetit, bureau 7211

Appendice 6 - Questionnaire d'entretien semi-structuré

IMPORTANT : À noter que tous les participants sont à l'aise avec un langage scientifique et que les questions sont sélectionnées selon l'expertise du répondant.

1- PERCEPTIONS

- Quelles sont vos perceptions-croyances au niveau de la pharmacogénétique (PGt) et de la médecine personnalisée (MP)?
- Selon vous la PGt ou la MP est-t-elle la médecine du futur?
- Croyez-vous en une modification de la pratique médicale par la PGt et la MP (tel un nouveau paradigme)?

1a) ENJEUX SOCIAUX ET BIOÉTHIQUES

- Quels sont les enjeux sociaux les plus importants ou préoccupants concernant la PGt et la MP?
- Quels sont les enjeux bioéthiques les plus importants ou préoccupants avec la PGt et la MP?

1b) GESTION THÉRAPEUTIQUE (utilisation)

- Pensez-vous que la PGt est un outil de gestion thérapeutique efficace?
 - ✓ Pour un usage optimal du médicament (UOM)?
 - Pour la diminution des effets indésirables?
 - Pour l'augmentation de l'efficacité?
 - Pour la rentabilisation de médicaments onéreux?
 - Pour une diminution des coûts du système de santé?
 - ✓ Comme méthode de pharmacovigilance (surveillance phase IV)?
 - ✓ En termes de prescription personnalisée?
- Quelles sont vos craintes face à l'utilisation de la PGt comme outil de gestion thérapeutique?
 - ✓ Pour les non-répondants (*orphan genotype*)?
 - ✓ Que pensez-vous des services de génotypage privés?
 - ✓ Est-ce pour vous des données probantes ou des évidences basées sur la médecine?
 - ✓ Que pensez-vous de la récupération de molécules laissées en phases II ou III et commercialisées avec un réétiquetage (ajout d'information de PGt)?

2- RELATION THÉRAPEUTIQUE

- Selon vous, quels seront les changements engendrés dans la relation thérapeutique quant à l'utilisation de la pharmacogénétique?
- Croyez-vous qu'une telle pratique peut mener à un désinvestissement des médecins face aux non-répondants?
- Cette pratique transforme-t-elle le jugement clinique et l'autonomie de prescription?

- Faut-il craindre l'abandon de l'influence des facteurs sociaux et environnementaux (habitudes de vie et de consommation) en faveur d'un déterminisme génétique ?
- Y-a t-il une demande de la part des patients pour ce type de médecine?
- Quels devraient-êtré les obligations et les responsabilités des professionnels de la santé face à l'utilisation de la PGt pour une prescription plus adéquate?
- Quels devraient-êtré les droits et les responsabilités des patients quant à l'obtention d'une prescription adéquate?

3- RÔLE, RELATION ET COLLABORATION DES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

- Quel devrait-êtré le rôle du médecin spécialiste, du généraliste, du pharmacien et du conseiller génétique quant à l'utilisation de la PGt?
- Croyez-vous que la PGt peut mener à un débat professionnel quant à son utilisation?
- Quelle serait la situation optimale quant à l'utilisation de la PGt au niveau des collaborations entre professionnels?
- Craignez-vous qu'il n'y ait un nombre insuffisant de conseillers ou de médecins généralistes compétents pour répondre aux demandes?

4- CIRCULATION DU SAVOIR AU NIVEAU DES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ, DES DÉCIDEURS ET DE LA POPULATION

□ Professionnels de la santé

- Croyez-vous que les professionnels de la santé ont des connaissances suffisantes pour implanter de telles pratiques dans le système de santé publique canadien?
- Comment pourrait-on envisager la formation des professionnels?
 - ✓ Des médecins généralistes?
 - ✓ Des pharmaciens?

□ Décideurs

- Croyez-vous que les décideurs ont des connaissances suffisantes en matière de médecine génétique, de PGt et de MP?

□ Population générale

- Croyez-vous que la population est assez éduquée sur le sujet de la médecine génétique?
 - ✓ De la PGt et de la MP?

- Quelles sont les croyances ou les représentations sociales les plus véhiculées selon vous quant à la PGt et la MP?
- Les médias influencent-ils la circulation de ces perceptions et croyances?
 - ✓ L'image projetée sur la PGt et MP est-elle positive ou négative?
 - ✓ L'information est-elle de qualité?

5- TRANSLATION, ÉVALUATION ET POLITIQUES DE SANTÉ

□ Politiques de santé

- Où en sommes-nous au Canada avec l'établissement des politiques de santé?
- Croyez-vous que le Canada est en retard dans sa réflexion en matière du développement de politiques de santé quant à la PGt?
- Devrait-on dissocier la PGt des autres tests génétiques dans l'établissement des politiques de santé?

□ Translation et évaluation

- Percevez-vous un manque de planification des milieux de pratique quant à la translation vers la clinique des applications génétiques?
- Qu'en est-il de la translation d'un test de diagnostic génétique (tel que PGt) dans la pratique actuellement?
- Que pensez-vous du fait qu'il n'y ait pas d'évaluation de la validité et de l'utilité clinique pour les *tests maisons*?
- Croyez-vous que les médicaments déjà commercialisés devraient être réétiquetés avec la PGt (génotype ou phénotype et modification du dosage associée)?
- Avez-vous des propositions ou paramètres à suggérer sur le type d'encadrement à privilégier pour une évaluation exhaustive et rigoureuse de la PGt?

□ Accessibilité et équité

- Qu'en est-il de l'accessibilité et de l'équité de la PGt dans le système de santé publique canadien?
 - ✓ Devrait-on offrir ces tests systématiquement dans la pratique médicale?
 - ✓ Devrait-on les offrir gratuitement?
- Que pensez-vous du fait que ces services soient majoritairement offerts par le marché privé?
- Comment croyez-vous que les politiques devraient intervenir quant à l'offre publique et privée?

□ Consultation publique

- Un débat public ou un forum de consultation serait-il nécessaire quant aux conditions d'intégration de ces services dans le système de santé publique canadien?

❖ En terminant

- ❖ Avez-vous d'autres aspects ou informations que vous croyez importants quant à la PGt et la MP mais qui n'ont pas été mentionné dans ce questionnaire?
- ❖ Avez-vous des commentaires quant à cette étude?

Je vous remercie beaucoup de votre collaboration

Appendice 7 - Courriels de recrutement (A) et de relance (B)

A) Courriel de recrutement

Cher Monsieur, Madame,

Je suis une étudiante au doctorat à la Faculté de Pharmacie de l'Université de Montréal. J'effectue ma thèse sur les enjeux socioculturels et bioéthiques de la pharmacogénétique et de la médecine personnalisée. Une partie de mon étude est qualitative et comporte des entretiens en profondeur avec des acteurs clés du domaine de la pharmacogénétique, soit au niveau de l'utilisation ou de la réflexion sur les enjeux sociaux et bioéthiques ainsi que sur le développement des politiques de santé de la pharmacogénétique et de la médecine personnalisée. Ces entretiens me permettront de répondre à mes objectifs d'enrichir les connaissances et de positionner la pharmacogénétique dans l'univers actuel du système de santé canadien, ainsi que d'orienter la réflexion quant à l'adoption de politiques de santé sur les modalités d'intégration des services de pharmacogénétique dans la pratique médicale. Une recherche approfondie sur l'ampleur des recours et de la réflexion en cours au Québec, m'a permis de constater que vous êtes un acteur (*fonction*) important avec lequel j'aimerais beaucoup m'entretenir. Votre collaboration serait très appréciée. Je joins un résumé de mon projet.

Suite à une réponse positive de votre part, un rendez-vous pourra être fixé soit par courriel ou par téléphone à votre convenance. Également, un formulaire de consentement vous sera envoyé afin que vous puissiez en prendre connaissance. Ce formulaire sera signé lors de l'entretien, vous permettant ainsi un délai de réflexion raisonnable.

Les thèmes abordés lors d'un entretien d'environ une heure seront les suivants : 1) vos perceptions sur la pharmacogénétique et la médecine personnalisée, ses enjeux sociaux et bioéthiques et son utilisation comme outil de gestion thérapeutique; 2) la relation thérapeutique et la pharmacogénétique; 3) le rôle, les relations et la collaboration entre les professionnels quant à l'utilisation de la pharmacogénétique; 4) la circulation du savoir au niveau de la population et des professionnels de la santé; 5) son implantation dans le système de santé et les politiques de santé associées. Vous pouvez refuser de répondre à certains aspects. L'anonymat et la confidentialité des entretiens seront respectés. N'hésitez pas à me contacter si vous avez des questions concernant cette étude.

Merci de votre attention,
Bien à vous,

Anick Dubois, candidate au doctorat
Pavillon Jean-Coutu
Faculté de Pharmacie
Université de Montréal

B) Courriel de relance

Cher Monsieur, Madame,

Je suis une étudiante au doctorat à la Faculté de Pharmacie de l'Université de Montréal. Je vous ai envoyé un courriel le (date) demandant votre participation à des entretiens en profondeur que j'effectue avec des acteurs clés du domaine de la pharmacogénétique dans le cadre de mon projet de doctorat. Comme vous êtes un acteur (fonction) important du domaine et n'ayant pas reçu de réponse de votre part, je me permets de tenter ma chance une dernière fois quant à cette requête. Votre collaboration serait très appréciée.

Tel que je vous en ai déjà fait part, ces entretiens me permettront de répondre à mes objectifs d'enrichir les connaissances et de positionner la pharmacogénétique dans l'univers actuel du système de santé canadien ainsi que d'orienter la réflexion quant à l'adoption de politiques de santé sur les modalités d'intégration des services de pharmacogénétique dans la pratique médicale. Voici à nouveau les thèmes abordés lors d'un entretien d'environ une heure : 1) vos perceptions sur la pharmacogénétique et la médecine personnalisée, ses enjeux sociaux et bioéthiques et son utilisation comme outil de gestion thérapeutique; 2) la relation thérapeutique et la pharmacogénétique; 3) le rôle, les relations et la collaboration entre les professionnels quant à l'utilisation de la pharmacogénétique; 4) la circulation du savoir au niveau de la population et des professionnels de la santé; 5) son implantation dans le système de santé et les politiques de santé associées. Tel que mentionné dans le précédent courriel, le libre consentement, l'anonymat et la confidentialité des entretiens seront respectés.

Je joins mon résumé de projet. N'hésitez pas à me contacter si vous avez des questions concernant cette étude.

Merci de votre attention,

Sincèrement vôtre,

Anick Dubois, candidate au doctorat
Pavillon Jean-Coutu
Faculté de Pharmacie
Université de Montréal